

Analýza přežití pro aktuální onkologická data

Survival analysis of current oncology data

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Hana Vašíčková**

Studijní program: N2647 Informační a komunikační technologie

Studijní obor: 1103T031 Výpočetní matematika

Téma: **Analýza přežití pro aktuální onkologická data**
Survival analysis of current oncology data

Zásady pro vypracování:

Téma práce vzniklo na základě aktivní spolupráce s onkology z FN Ostrava Poruba. Jsou k dispozici aktuální onkologická data, která poslouží jako zdrojová lékařská data pro analýzu přežití. Cílem této práce je aplikovat jak neparametrický tak i parametrický přístup, jakož i jejich vzájemné porovnání pro účely vyhodnocení přežití onkologických pacientů, to vše na základě aktivní kooperace s ošetřujícími lékaři.

Postup práce:

1. Organizace a zpracování dodaných onkologických dat.
2. Studium základů analýzy přežití – neparametrický a parametrický přístup.
3. Studium statistických testů pro účely analýzy přežití.
4. Algoritmické zpracování, počítačová implementace, provedení analýzy přežití.
5. Provedení a vyhodnocení statistických testů, vztahujících se k analýze přežití.
6. Vyhodnocení analýzy.

Seznam doporučené odborné literatury:

- Briš R., Litschmannová M., STATISTIKA II., E-learningový prvek pro podporu výuky odborných a technických předmětů, v rámci projektu CZ.O4.01.3/3.2.15.2/0326, VŠB TU Ostrava, 2007, ISBN 978-80-248-1482-7.
- Hebák P., Hustopecký J., Malá I., Vícerozměrné statistické metody, INFORATORIUM 2005, ISBN 80-7333-036-9.
- Briš R., Martínek L., Praks P. and Kuráňová P., The use of censored medical survival data to evaluate efficiency of different surgery techniques, Proceedings of SMRLO 2010, Beer Sheva, Israel.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **prof. Ing. Radim Briš, CSc.**

Datum zadání: 16.11.2012

Datum odevzdání: 07.05.2013




doc. RNDr. Jiří Bouchala, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty


Souhlasím se zveřejněním této diplomové práce dle požadavků čl. 26, odst. 9 *Studijního a zkušebního řádu pro studium v magisterských programech VŠB-TU Ostrava*.

V Ostravě 17. dubna 2013


.....

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

V Ostravě 17. dubna 2013


.....

Děkuji tímto svému vedoucímu diplomové práce prof. Ing. Radimu Brišovi, CSc. za odbornou pomoc a konzultaci při vypracování, lékařům z Fakultní nemocnice Ostrava za poskytnutí dat ke zpracování a v neposlední řadě své rodině a přátelům za podporu.

Abstrakt

Tato práce se zabývá zpracováním lékařských onkologických dat z Fakultní nemocnice Ostrava. Výchozí data byla získána při léčbě karcinomu prostaty. Cílem je navázat na autorčinu bakalářskou práci a zabývat se porovnáváním parametrických a neparametrických metod v analýze přežití. Při řešení byly využity aplikace MS Excel 2007, SPSS 18.0, Statgraphics Centurion XV a Matlab R2010a.

Klíčová slova: karcinom prostaty, analýza přežití, křivky přežití, Neparametrické metody, Kaplan-Meierovy křivky přežití, Parametrické metody, Weibullovo rozdělení

Abstract

This project is focused on processing of carcinological data gained from Faculty Hospital of Ostrava. The data were obtained by therapy of prostate cancer. This thesis aims to extend author's bachelor thesis and compares parametric and non-parametric methods in survival analysis. There are used applications like MS Excel 2007, SPSS 18.0, Statgraphics Centurion XV and Matlab R2010a by elaboration.

Keywords: prostate cancer, survival analysis, survival curves, nonparametric methods, Kaplan-Meier survival curves, parametric methods, Weibull distribution

Seznam použitých zkratk a symbolů

PSA	– prostatický specifický antigen - koncentrace enzymu v krvi, který určuje aktivitu onemocnění, čím je vyšší, tím je onemocnění pokročilejší
CT	– Computer Tomograf – počítačová tomografie - radiologická vyšetřovací metoda, která pomocí rentgenového záření umožňuje zobrazení vnitřností těla člověka
TNM	– klasifikace, která určuje rozsah postižení nádorovým onemocněním
FNOP	– Fakultní nemocnice v Ostravě Porubě
RAPE	– radikální prostatektomie - chirurgické vyjmutí prostaty
LAE	– pánevní lymfadenektomie - odstraněním pánevních lymfatických uzlin
OE	– orchiektomie – chirurgické odstranění varlat
K	– kurativní typ radioterapie - je ambice pacienta vyléčit i za cenu nežádoucích účinků
P	– paliativní typ radioterapie - stav je nevyléčitelný, léčba je vedena šetrně s minimem nežádoucích účinků
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group - stupnice pro hodnocení chronické radiační toxicity
UGS	– urogenitální soustava
GIT	– gastrointestinální soustava
GS	– (Gleason Score) popisuje agresivitu nádoru na základě vyšetření pod mikroskopem
IMRT	– Intensity-Modulated Radiation Therapy - radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
IGRT	– Image-Guided Radiation Therapy - obrazem řízená radioterapie
CRT	– Cardiac Resynchronizaion Therapy - resynchronizační léčba srdce
MST	– Mean Survival Time – Střední doba přežití
SE	– Standard Error – Směrodatná odchylka
ROI	– Region Of Interest - oblast zájmů
GTV	– Gross Tumor Volume - objem nádorového ložiska

CTV	– Clinical Tumor Volume - klinický cílový objem (cílový objem zvětšený o tzv. bezpečnostní lem)
PTV	– Planning Target Volume - plánovaný cílový objem (CTV rozšířený o tzv. polohový lem)
DVH	– Dose Volume Histogram - dávkově objemový histogram
TR	– Time Ratio - poměr dob přežití
HR	– Hazard Ratio - poměr rizika
EDF	– Empirical Distribution Function - empirická distribuční funkce
$f(x)$	– hustota pravděpodobnosti
$\lambda(x)$	– hazardní funkce
$S(x)$	– funkce přežití
$F(x)$	– distribuční funkce doby přežití X
$G(x)$	– distribuční funkce časového cenzoru
$H(x)$	– distribuční funkce náhodné veličiny W
$\hat{H}(x)$	– odhad $H(x)$
$P(x)$	– pravděpodobnostní funkce
$\Lambda(x)$	– kumulativní hazardní funkce
n_i	– počet žijících pacientů sledovaných do okamžiku x_{i-1}
d_i	– počet úmrtí v intervalu J_i
v_i	– počet pacientů, kteří byly vyjmuti ze sledování
w_i	– počet záměrně vyjmutých pacientů ze sledování
$\hat{S}(t)$	– odhad funkce přežití
J_i	– interval časových okamžiků
p_i	– podmíněná pravděpodobnost
\hat{p}_i	– odhad podmíněné pravděpodobnosti
$P(X)$	– pravděpodobnost náhodné veličiny X
$\hat{P}(X)$	– odhad pravděpodobnosti náhodné veličiny X
W_j	– okamžik, kdy byl pacient vyjmut ze sledování
I_j	– indikátor úmrtí nebo vyjmutí pacienta ze sledování
n_j	– počet žijících pacientů sledovaných do okamžiku W_j
d_j	– počet úmrtí do okamžiku W_j
n_l	– počet pacientů, kteří jsou na začátku l -tého intervalu v riziku
d_l	– počet úmrtí během intervalu l
c_l	– počet cenzorování během l -tého intervalu
P_l	– podmíněná pravděpodobnost přežití pro l -tý interval
\xrightarrow{D}	– konvergence v distribuci
\hat{e}	– odhad očekávaného počtu úmrtí v čase
S_l	– množina subjektů v rozdělení l
d_{li}	– počet úmrtí v čase t_i v S_l

n_{li}	– počet subjektů v riziku z S_l před t_i
η	– scale - parametr měřítka
β	– shape - parametr tvaru
$L(x, \theta)$	– věrohodnostní funkce
T_k	– čas, v kterém končí pozorování
D_n	– hodnota testové statistiky

Obsah

1	Úvod	5
2	Karcinom prostaty	6
2.1	Příznaky	6
2.2	Diagnostika	6
2.3	Léčba	6
3	Radioterapie karcinomu prostaty	9
3.1	Moderní metody zevní radioterapie	9
3.2	Plánovací proces	10
3.3	Nežádoucí účinky radioterapie	11
4	Analýza přežití	13
4.1	Funkce přežití a hazardní funkce	13
4.2	Cenzorování dat	15
5	Neparametrické metody	17
5.1	Funkce přežití a střední doba přežití, základní vztahy	18
5.2	Kaplan-Meierův odhad (angl. Product limit estimate)	19
5.3	Odhad funkce přežití pomocí metody Life-table)	20
6	Testy pomocí neparametrických metod	22
6.1	Neparametrický odhad funkce přežití a kvantilů	22
6.2	Pořadové testy (rank tests) pro porovnávání rozdělení	25
7	Parametrické metody	28
7.1	Exponenciální rozdělení	28
7.2	Weibullovo rozdělení	29
7.3	Log-normální rozdělení	30
7.4	Zobecněné gamma rozdělení	30
7.5	Metoda maximální věrohodnosti funkce přežití	31
7.6	Regresní modely	32
8	Testy dobré shody	39
8.1	Některé obecné metody testování shody	39
8.2	Kolmogorův–Smirnovův jednovýběrový test	41
8.3	Testy shody pro specifická rozdělení	43
9	Praktická část	49
9.1	Použitý software	49
9.2	Neparametrické metody	49
9.3	Parametrické metody	56

10 Závěr	62
11 Reference	63

Seznam tabulek

1	Klinická stádia [7]	7
2	Mezinárodně uznávaný skórovací systém toxicity při radioterapii prostaty [7]	12
3	Tabulky pro srovnání skupiny M0 a M1	49
4	Tabulka hodnot MST a SE pro skupiny M0 a M1	50
5	Tabulky pro testy rovnosti mezi skupinami M0 a M1	51
6	Tabulky pro srovnání stádií u skupiny M0	51
7	Tabulka hodnot MST a SE pro stádia skupiny M0	52
8	Tabulky pro testy rovnosti mezi stádii skupiny M0	52
9	Tabulka pro srovnání pacientů bez a s hormonální léčbou	53
10	Tabulka hodnot MST a SE pro hormonální léčbu a bez ní	53
11	Tabulky pro testy rovnosti mezi skupinami s hormonální léčbou a bez ní	54
12	Tabulka pro srovnání pacientů bez RAPE a po RAPE	54
13	Tabulka hodnot MST a SE pro skupiny bez RAPE a po RAPE	55
14	Tabulky pro testy rovnosti pro pacienty bez RAPE a po RAPE	55
15	Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro skupiny M0 a M1	56
16	Weibullovo rozdělení pro skupiny M0 a M1	56
17	Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro stádia skupiny M0	57
18	Weibullovo rozdělení pro stádia skupiny M0	57
19	Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro pacienty bez hormonální léčby a s hormonální léčbou	59
20	Weibullovo rozdělení pro pacienty bez hormonální léčby a s hormonální léčbou	59
21	Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro pacienty bez RAPE a po RAPE	60
22	Weibullovo rozdělení pro pacienty bez RAPE a po RAPE	60

Seznam obrázků

1	Lineární urychlovač [4]	9
2	3D-CRT [5]	9
3	Cenzorování dat	16
4	Testová statistika Kolmogorov-Smirnovova testu [8]	42
5	Kaplan-Meier M0 vs. M1	50
6	Life-Table M0 vs. M1	50
7	Kaplan-Meier stádia M0	52
8	Life-Table stádia M0	52
9	Kaplan-Meier hormonální léčba	53
10	Life-Table hormonální léčba	53
11	Kaplan Meier pacienti s RAPE vs. bez RAPE	55
12	Life-Table pacienti s RAPE vs. bez RAPE	55
13	Porovnání křivek skupiny M0	57
14	Porovnání křivek skupiny M1	57
15	Porovnání křivek nízkého rizika	58
16	Porovnání křivek středního rizika	58
17	Porovnání křivek vysokého rizika	58
18	Porovnání křivek bez hormonální léčby	59
19	Porovnání křivek s hormonální léčbou	59
20	Porovnání křivek bez RAPE	60
21	Porovnání křivek po RAPE	60

1 Úvod

Tato práce úzce navazuje na mou bakalářskou práci s podobným lékařským tématem. Jsou využita stejná lékařská data, která byla poskytnuta lékaři onkologického oddělení z Fakultní nemocnice v Ostravě Porubě. V bakalářské práci jsem se zabývala úvodem do problematiky rakoviny prostaty. V diplomové práci s touto problematikou pokračuji, zaměřuji se již pouze na analýzu přežití u pacientů s karcinomem prostaty.

První část práce je zaměřena na teorii potřebnou k následnému praktickému výsledku. V teorii popisuji samotnou radioterapii, její metody a nežádoucí účinky, analýzu přežití a v neposlední řadě parametrické a neparametrické metody, které budou podstatné pro praktickou část.

Cílem této práce je aplikovat na získaná onkologická data pacientů jak parametrický, tak neparametrický přístup a vzájemně je porovnat. Ze softwaru byl použit MS Excel 2007, SPSS 18.0, Statgraphics Centurion XV a Matlab R2010a.

2 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty tvoří asi 4% všech nádorových onemocnění. U mužů tahle rakovina představuje 10% všech nádorů. V České republice se výskyt této nemoci pohybuje okolo 97 případů na 100 000 mužů. Oproti počátku devadesátých let je to nárůst o 70%. Je to především proto, že v dnešní době lze tuto nemoc lépe diagnostikovat a tedy i léčit. Mortalita se dlouhodobě nemění a pohybuje se kolem 29 případů na 100 000 mužů.

Riziko onemocnění stoupá s věkem, také pokud se již v rodině rakovina vyskytuje a dalším rizikovým faktorem je černá rasa. Muži mladší 45 let představují pouze jeden případ na 100 000 mužů, avšak muži nad 80 let tvoří již 735 případů. U starších mužů je karcinom prostaty běžný, pokud se dožijí vysokého věku, pravděpodobně tuto nemoc budou mít, i když se u nich nemusí projevit žádné příznaky.

[1]

2.1 Příznaky

Časná stadia karcinomu prostaty jsou většinou bez příznaků – **asymptomatická**. Klinické příznaky pak bývají často známkou již pokročilejšího stadia nemoci. U lokálně pokročilých nádorů, těch, které se šíří do okolí močového měchýře a močové trubice, jsou příznaky hlavně potíže při močení. Pokud se onemocnění rozšíří i do vzdálenějších orgánů (tzv. metastazující onemocnění), objevuje se i bolestivý kostní syndrom. Při pánevních lymfatických metastázách se vyskytují otoky dolních končetin.

2.2 Diagnostika

Historicky nejstarší metoda ke stanovení karcinomu prostaty je vyšetření přes konečník (tzv. per rectum), další metodou je stanovení sérové koncentrace PSA [ng/ml] (prostatický antigen). PSA je produkován buňkami karcinomu prostaty. V současnosti se považuje za nejlepší sérový marker pro stanovení diagnózy karcinomu prostaty a také stadia nemoci.

Pro určení stadia se často používá mezinárodní systém TNM klasifikace, kde T popisuje samotnou rakovinu číselným ohodnocením udávající velikost (1-4), N je alternativní proměnná popisující rozšíření na lymfatické uzliny a další alternativní proměnná M informuje, zda se rakovina rozšířila a stala se metastatickou (skupina M1).

Lokalizovaný karcinom můžeme dále přesněji predikovat pomocí Gleasonova skóre (GS) a hladiny PSA. GS je stupeň diferenciacie nádoru stanovený na základě biopsie (viz tabulka 1).

[7]

2.3 Léčba

Výběr léčby závisí na mnoha faktorech. Při rozhodování, jaká léčba je nejvhodnější pro konkrétního pacienta, musíme brát v úvahu pokročilost onemocnění, biologickou aktivitu nádoru, celkový stav pacienta, jeho věk a ostatní choroby.

Tabulka 1: Klinická stádia [7]

Klinická stádia		
Lokalizovaný nádor prostaty	Nízké riziko	$M0 \wedge N0 \wedge T1 \wedge (PSA \leq 10) \wedge (GS \leq 6)$
	Střední riziko	$[M0 \wedge N0 \wedge T1 \wedge ((10 < PSA \leq 20) \vee (GS = 7))] \vee [M0 \wedge N0 \wedge T2 \wedge (PSA \leq 20) \wedge (GS \leq 7)]$
	Vysoké riziko	$[M0 \wedge N0 \wedge (T1 \vee T2) \wedge ((PSA > 20) \vee (GS > 7))] \vee [M0 \wedge N0 \wedge (T1 \vee T2)]$
Metastatický nádor prostaty		$M1 \vee (T3 \vee T4)$

2.3.1 Lokalizovaný karcinom prostaty

Při léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty (M0) se vychází především z rozsahu nádoru a stupně jeho vyzrálosti. U pacientů s nízkým rizikovým karcinomem se volí tzv. observace, kdy je pacient sledován pomocí PSA (2-4x ročně) a opakovaných biopsií prostaty (přibližně 1x ročně). Lékaři se však nejčastěji rozhodují pro radikální prostatektomii (RAPE) nebo radioterapii (ozáření prostaty).

- **Radikální prostatektomie (RAPE)**

RAPE je chirurgický zákrok, při kterém je odstraněna prostata se semennými vajíčky. Provádí se u pacientů, u kterých je předpoklad minimálně 10letého přežití a v současnosti se často provádí laparoskopicky. Prostatektomie není vhodná při diagnostice rozšíření rakoviny do lymfatických uzlin. Někdy se před RAPE a také před radioterapií provádí i lymfadenektomie (LAE), což je odstranění mízních pánevních uzlin. Mezi nejčastější pooperační komplikace patří poruchy erekce a do 10% se vyskytuje také únik moči.

- **Radioterapie**

Používá se k léčbě takřka 50% zhoubných nádorů a úspěšnost u lokalizovaného nádoru je velmi vysoká. Předpokladem pro úspěšnou léčbu je aplikace dostatečně vysokou dávkou záření.

Radioterapie se rozděluje na zevní radioterapii a na brachyterapii (vnitřní ozáření). K zevní terapii se dnes nejčastěji jako zdroj záření používá lineární urychlovač. Výhodou je možnost volby různé energie záření, podle toho, kde je nádor uložen. Další výhodou je přesné ozáření nádoru bez většího ozáření okolních zdravých tkání, což je pro pacienta velmi důležité a omezuje to následné nežádoucí účinky léčby.

Brachyterapie je novější metoda, při které jsou vpravovány desítky až stovky radioaktivních zrn přímo do žlázy za kontroly transrektální sonografie. Je to léčba zářením na krátkou vzdálenost, kdy se zdroj záření umísťuje do těsné blízkosti nádoru nebo nádorového lůžka po operaci. I zde je hlavním účelem léčby nádor ozářit co největším zářením bez ozáření okolních zdravých tkání a orgánů.

- **Hormonální terapie**

Hormonální terapie se používá u pacientů, u kterých nelze z jakýchkoliv důvodů využít operace ani radioterapii, jsou v pokročilém věku nebo se u nich současně vyskytuje více chorob. Tato léčba je **paliativní**, tj. pouze zlepšuje symptomy a prodlužuje čas do progresu onemocnění. V případě, že karcinom již není ohraničen na žlázu, prorůstá vně prostaty a může prorůstat i do okolních orgánů, je kombinace hormonální léčby a radioterapie nejužívanější metodou léčby.

Podstatou hormonální terapie je zabránění působení mužského pohlavního hormonu testosteronu, který podporuje rakovinný růst, na buňky prostaty. Pomocí orchioektomie (OE) lze dosáhnout snížení hladiny testosteronu. OE je chirurgické odstranění varlat, která testosteron produkují. Je jednou z nejspolehlivějších metod snížení hladiny testosteronu v prostatické tkáni, avšak pacienty je tato metoda často odmítána pro svůj negativní psychologický dopad. Alternativou je podávání léků (LHRH) způsobujících, že se v pohlavních žlázách přestane testosteron vytvářet nebo léků (tzv. antiandrogenů), které blokují (po dobu 1–6 měsíců) účinek testosteronu a tím i jeho vliv na prostatickou tkáň. Výhodou použití léků místo chirurgického zákroku je menší psychická zátěž pacienta. Nevýhodou pak to, že při použití určitého typu antiandrogenů (steroidních antiandrogenů) dochází ke snížení libida a erektile funkce.

2.3.2 Metastatický karcinom prostaty

Prognóza metastatického karcinomu je dána délkou odpovědi na potlačování androgenů. Po jejím selhání je průměrná délka přežívání pacientů přibližně jeden rok. 15% nádorů na hormonální manipulaci neodpovídá, i když je nádorová buňka primárně citlivá na androgeny. Při pokročilém onemocnění se často přechází na paliativní léčbu (léčbu bolesti), kdy je stav pacienta již nevyléčitelný a jde pouze o zmírnění bolesti pacienta.

[3]

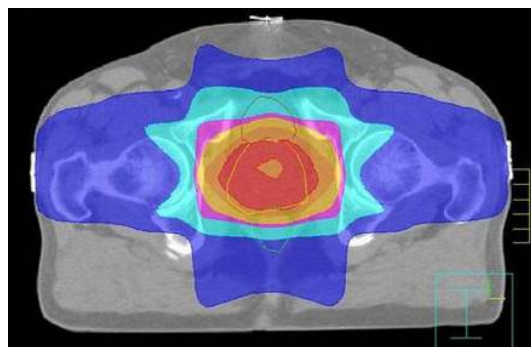
3 Radioterapie karcinomu prostaty

3.1 Moderní metody zevní radioterapie

V současné době je za optimální zdroj záření považován lineární urychlovač s možností úpravy ozařovaného pole (viz Obr. 1). Na Obr. 2 vidíme ukázkou 3D-CRT.



Obrázek 1: Lineární urychlovač [4]



Obrázek 2: 3D-CRT [5]

3.1.1 Konvenční radioterapie

V konvenční radioterapii se využívá ozařování pomocí fotonových nebo elektronových svazků. Zdrojem těchto svazků bývají kobaltové zářiče či lineární urychlovače. Těmito částicemi je nejvíce energie předáváno tkáním, které leží na povrchu těla nebo těsně pod ním. S rostoucí hloubkou průniku do tkáně dochází po mírném počátečním nárůstu k exponenciálnímu poklesu předávané energie. Nevýhodou konvenční radioterapie je, že místa ležící před cílovou oblastí jsou svazky ozářena zpravidla více než vlastní ložisko a určité radiační zátěži jsou vystavena i místa ležící za cílovou oblastí.

Do určité míry lze vliv těchto nepříznivých skutečností snížit, pokud je ozařování prováděno z více směrů. Standardní dávky záření (65-70 Gy) nejsou pro část pacientů s karcinomem prostaty dostatečné a nemusí vést k vyléčení. Dávku vyšší než 70 Gy lze aplikovat výhradně metodou konformní 3D radioterapie nebo IMRT či IGRT technikou, avšak ne standardní radioterapií.

3.1.2 Konformní 3D radioterapie (3D-CRT)

Při exaktním plánování 3D-CRT se používá přístroj, který napodobuje celý proces ozařování a umožňuje jeho optimalizaci - tzv. **simulátor**. Simulátor umožňuje lokalizaci cílového objemu, zaměřování svazku paprsků, modelování ozařovacích parametrů, modelování tvaru ozařovaných polí podle tvaru cílového objemu, zakreslení orientačních a referenčních bodů na těle pacienta. Při ozařování je reprodukovatelná identická poloha pacienta zajištěna polohovacím zařízením, laserovým zaměřením polohy pacienta a kontrolou rentgenovým obrazem přímo na ozařovacím stole.

3.1.3 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Při této radioterapii k modulaci tvaru svazku záření přistupuje navíc modulace jeho intenzity. Výhodou je přesnější tvarování dávky okolo cílového orgánu. To je využito zejména u objemů konkávního tvaru. IMRT je tak dnes standardní technikou pro radioterapii tvarově složitějších cílových objemů a to zejména pokud je nutné ozařovat malou pánev nebo semenné vajíčky. Tato metoda výrazně šetří zdravé tkáně a proto se využívá dalšího zvýšení dávky záření s větší ochranou konečníku před zářením.

3.1.4 Radioterapie modulovaná obrazem (IGRT)

Radioterapie řízená obrazem (IGRT - angl. „image guided radiation therapy“) řeší nepřesnosti, které se objevují během ozařování nádoru. Mezi ně patří nepřesnosti nastavení způsobené odlišnou svalovou tenzí pacienta, změny jeho tělesné hmotnosti, dýchací pohyby, také nepřesnosti nastavení související s prací radiologických asistentů. Pro samotný karcinom prostaty se jedná o nepřesnosti způsobené pohybem prostaty uvnitř pánve pacienta, které souvisejí s náplní kritických orgánů (rektum a močový měchýř). Součet těchto nepřesností může vést k chybám přesnosti radioterapie až do 2 cm.

Principem metody IGRT je zobrazit pacienta před frakcí radioterapie na ozařovacím stole v ozařovací poloze, srovnat tuto polohu s referenční polohou použitou pro plánování, korekce polohy a následně provést vlastní ozáření.

3.2 Plánovací proces

Plánovací proces je základním předpokladem úspěšné radioterapie. Jeho výstupem je tzv. ozařovací plán, který obsahuje všechny konkrétní detaily ozařovacího procesu pro daného pacienta. Obvykle je pro jeho tvorbu používán plánovací systém, což je software, který umožňuje na základě rentgenových snímků ozařované oblasti provést naplánování ozáření.

Umožňuje tedy

- přesnou lokalizaci nádorového ložiska spolu se stanovením jeho velikosti a tvaru,
- zaměřování svazku paprsků a modelování geometrie polí a ozařovacích parametrů,
- zakreslení orientačních a referenčních bodů na těle pacienta.

Plánovací proces se skládá z následujících kroků:

1. **Analýza diagnostických dat** - volba strategie léčby (kurativní či paliativní terapie, kombinace s chirurgií a chemoterapií), lokalizace cílového objemu nádorového ložiska.
2. **Zpracování výchozích rtg obrazů z CT.**

3. Zakreslení oblastí zájmů ROI (angl. "region of interest").

Definují se 3 základní oblasti:

GTV - objem nádorového ložiska

CTV - klinický cílový objem (cílový objem zvětšený o tzv. bezpečnostní lem)

PTV – plánovaný cílový objem (CTV rozšířený o tzv. polohový lem)

4. Předpis dávek záření pro jednotlivé cílové objemy.

5. Volba ozařovací techniky (počet a geometrická konfigurace ozařovacích polí, energie a intenzita svazku).

6. Výpočet dávkové distribuce (mapování prostorového rozložení radiační dávky pomocí tzv. isodosních křivek).

7. Optimalizace ozařovacího plánu pomocí dávkově objemových histogramů (DVH, angl. „Dose Volume Histogram“).

8. Simulace plánu (tj. vytvoření ozařovacího předpisu).

9. Kontrola plánu ve verifikačním systému pro simulaci.

[7]

3.3 Nežádoucí účinky radioterapie

S vysokou dávkou záření je při radioterapii spojena i toxicita zdravých tkání. Jde o to, zasáhnout nádor co největší dávkou záření a zároveň co nejméně ohrozit zdravé tkáně. Úkolem je analyzovat závislost mezi dávkou záření a rozsahem komplikací.

Nežádoucí účinky léčby pomocí ozařování dělíme podle časového výskytu na akutní a pozdní. Akutní nežádoucí účinky se mohou objevit během samotného ozařování, jsou relativně dobře zvládnutelné a ustupují zpravidla do 2-4 týdnů po ukončení ozařování. Potíže, které nastupují po ukončení ozařování (od 2-4 měsíců do 2-3 let) označujeme jako pozdní nežádoucí účinky. Pozdní účinky jsou pro lékaře i pacienta obtížnější, jsou trvalé a mohou zásadně ovlivnit život pacienta. V souvislosti s radioterapií karcinomu prostaty je obvykle sledována **toxicita trávicího traktu (GIT)** a **toxicita močového traktu (UGS)**.

[9] [10]

Pro klasifikaci nežádoucích účinků radioterapie je užíván mezinárodně uznávaný skórovací systém míry akutních a pozdních účinků radioterapie (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Mezinárodně uznávaný skórovací systém toxicity při radioterapii prostaty [7]

Typ toxicity	akutní GIT	pozdní GIT	akutní UGS	pozdní UGS
0	žádné komplikace	žádné komplikace	žádné komplikace	žádné komplikace
1	změna frekvence či kvality stolice, bez medikace	slabé krvácení, slabé bolesti, stolice 5x denně	dvojnásobná frekvence močení, urgencye bez medikace	atrofie sliznice, teleangiektázie, mikroskopická hematurie
2	průjem s parasympatolytiky, odchod hlenů s nutností vložek, bolesti vyžadující analgetika	středně silný průjem, intermitentní krvácení, stolice více než 5x denně, nadměrný odchod hlenů	močení s intervalem > 1 hodina, dysurie a spazmy s medikací	střední frekvence močení, intermitentní makroskopická hematurie
3	průjem s infúzní podporou, odchod hlenů s nutností vložek, distenze kliček střevních na rtg	obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgický zákrok	močení s intervalem < 1 hodina, dysurie a spazmy se silnými analgetiky, hematurie	vysoká frekvence močení, častá hematurie, redukce kapacity pod 150 cm ³
4	nekrózní stav, krvácení s transfúzi	nekróza, perforace, fistula	hematurie vyžadující transfúzi, akutní obstrukce, nekróza	těžká hemoragická cystitida, redukce kapacity pod 100 cm ³ , nekróza

4 Analýza přežití

Analýza přežití je obor statistiky, který se zabývá popisem a analýzou dat, korespondujících době od vstupní události (počáteční bod) do výskytu sledované události (koncový bod). Za vstupní událost můžeme považovat narození jedince nebo zapsání jedince do studie. Jako koncový bod uvažujeme smrt pacienta, návrat nemoci popřípadě uzdravení pacienta. Doba mezi těmito událostmi se nazývá **doba přežití**.

4.1 Funkce přežití a hazardní funkce

Nechť X je doba do výskytu určitého jevu, t.j. X je (absolutně) spojitá nezáporná náhodná veličina s konečnou střední hodnotou. Rozdělení veličiny X můžeme popsat těmito způsoby:

Hustota pravděpodobnosti X :

$$f(x), x \geq 0. \quad (4.1)$$

Funkce přežití:

$$S(x) = P(X > x) = \int_x^\infty f(u)du = 1 - F(x), \quad (4.2)$$

kde $F(x)$ je distribuční funkce X .

Funkce přežití tedy určuje pravděpodobnost, že pacient bude žít déle než do času x (sledovaná událost se u něj objeví později než v čase x).

Hazardní funkce:

$$\lambda(x) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0^+} \frac{P(x \leq X < x + \Delta x | X \geq x)}{\Delta x}, \quad (4.3)$$

pro všechna $x > 0$.

Hazardní funkce značí derivaci podmíněné pravděpodobnosti výskytu sledované události v příštím okamžiku za předpokladu, že událost nenastala do času x . Mezi hazardní funkcí a funkcí přežití je následující vztah:

$$\begin{aligned} \lambda(x) &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0^+} \frac{1}{\Delta x} \frac{P(x \leq X < x + \Delta x)}{P(X \geq x)} = \\ &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0^+} \frac{\frac{1}{\Delta x} \int_x^{x+\Delta x} f(u)du}{\int_x^\infty f(u)du} = \frac{f(x)}{S(x)} = \\ &= -\frac{\frac{dS(x)}{dx}}{S(x)} = -\frac{d}{dx} \ln S(x) \end{aligned} \quad (4.4)$$

pro všechna $x > 0$.

Kumulativní hazardní funkce:

$$\Lambda(x) = \int_0^x \lambda(u) du = -\ln S(x). \quad (4.5)$$

Platí tedy:

$$S(x) = e^{(-\Lambda(x))} = e^{(-\int_0^x \lambda(u) du)}. \quad (4.6)$$

Je-li X diskrétní náhodná veličina s hodnotami $x_1 < x_2 < \dots$ a rozdělením pravděpodobnosti $f(x_1) = P(X = x_1), i = 1, 2, \dots$, je pak funkce přežití tvaru

$$S(x) = \sum_{j: x_j > x} f(x_j) \quad (4.7)$$

a hazardní funkce v bodě x_i je

$$\lambda_i = P(X = x_i | X \geq x_i) = \frac{f(x_i)}{S(x_i^-)}, i = 1, 2, \dots, \quad (4.8)$$

kde $S(x^-) = \lim_{t \rightarrow x^-} S(t)$.

Rozdělení veličiny X může být i obecnější, zčásti diskrétní a zčásti spojitý. K oběma těmito částem lze přistupovat současně, a to skrze součinový integrál.

Nechť $\lambda_c(x)$ je spojitá část hazardní funkce a necht' $\lambda_1, \lambda_2, \dots$ jsou diskrétní složky v časech $x_1 < x_2 < \dots$. Celková funkce přežití je potom

$$S(x) = e^{(-\int_0^x \lambda_c(u) du)} \prod_{j: x_j \leq x} (1 - \lambda_j) \quad (4.9)$$

a kumulativní hazardní funkce je tvaru

$$\Lambda(x) = \int_0^x \lambda_c(u) du - \sum_{j: x_j \leq x} \ln(1 - \lambda_j). \quad (4.10)$$

Nechť $d\Lambda(x)$ značí diferenciální přírůstek kumulativního rizika na intervalu $\langle x, x + \Delta x \rangle$. Potom

$$\begin{aligned} d\Lambda(x) &= \Lambda(x^- + \Delta x) - \Lambda(x^-) = P(X \in \langle x, x + \Delta x \rangle | X \geq x) = \\ &= \begin{cases} -\ln(1 - \lambda_i) & \text{pro } x = x_i, i = 1, 2, \dots \\ \lambda_c(x)\Delta x & \text{jinde} \end{cases} \end{aligned} \quad (4.11)$$

Funkci přežití v diskrétní, spojitý, nebo smíšené formě lze potom zapsat jako

$$S(x) = P_0^x(1 - d\Lambda(u)), \quad (4.12)$$

kde

$$P_0^x(1 - d\Lambda(u)) = \lim_{\gamma \rightarrow \infty} \prod_{k=1}^{\gamma} (1 - (\Lambda(u_k) - \Lambda(u_{k-1}))) \quad (4.13)$$

je součinnový integrál.

[18],[11]

4.2 Cenzorování dat

Ne vždy máme možnost pracovat s úplnými daty. V těch případech, kdy tato možnost není, využíváme **cenzorovaná data**.

4.2.1 Cenzorování zprava

V praxi se nejčastěji setkáváme s cenzorováním zprava. Tento typ se využívá pokud u pacienta nastanou sledované události až po ukončení sledování pacienta. Taký sem spadá situace, kdy skutečná délka života pacienta je delší než délka našeho pozorování.

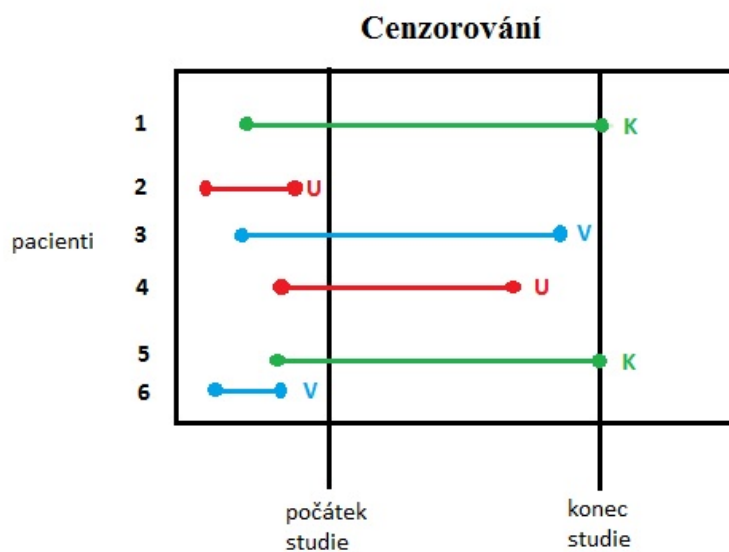
4.2.2 Cenzorování zleva

Cenzorování zleva zahrnuje pouze tu možnost, kdy pacient zemře (popřípadě se odstěhuje nebo je jiným způsobem odebrán ze studie) ještě před zahájením studie.

4.2.3 Intervalové cenzorování

Intervalové cenzorování nastává, pokud nemůžeme přesně určit skutečnou délku doby, kdy se událost nevyskytla, protože nejsme schopni pacienta nepřetržitě sledovat. Pacient přichází na kontrolu pouze jednou za určitý časový interval. Pokud by během tohoto časového intervalu došlo ke sledované události, nejsme schopni přesně určit, kdy k této události skutečně došlo. Nakonec musíme k vlastní době mezi počátkem a koncem studie přičíst čas doby mezi koncovým bodem a časem, kdy jsme zjistili, že sledovaná událost již nastala.

Níže (viz obrázek 3) vidíme příklady cenzorování. U pacientů 2 a 6 došlo k cenzorování zleva, protože pacient č. 2 zemřel dříve, než začala studie a pacient č. 6 byl vyjmut z pozorování před začátkem. U pacientů č. 1, 3 a 5 došlo k cenzorování zprava. Pacienti 1 a 5 byli sledováni až do konce studie, avšak sledovaná událost nenastala. Pacient č. 3 byl z pozorování vyjmut dříve, než požadovaná událost nastala. Pouze u pacienta č. 4 nastala sledovaná událost a proto pouze u něj nedochází k cenzorování.



Obrázek 3: Cenzorování dat

V praxi se navíc využívají 4 druhy nezávislého cenzorování:

- **Jednoduchý typ I**
- zde jsou všichni pacienti sledováni pevnou dobu.
- **Progresivní typ I**
- všichni pacienti jsou cenzorováni ve stejný časový okamžik
- **Typ II**
- pozorování pacientů trvá do uskutečnění n událostí
- **Náhodné pozorování**
- zde jsou časy cenzorovaných dat nezávislé na době, kdy proběhla sledovaná událost

5 Neparametrické metody

Ve statistické analýze přežití zaujímají klíčovou úlohu převážně parametrické metody, ale v této kapitole si ukážeme, že je možné některé problémy řešit i pomocí neparametrických metod. Uvedeme neparametrické odhady funkce přežití, pomocí kterých se odhadují momenty doby přežití a také jiné charakteristiky. Nevýhodou těchto neparametrických metod je nemožnost získání informací o chování „konce“ rozdělení. Avšak i tyto metody mají své výhody. Jednou z výhod je možnost sestrojení odhadů z poměrně neupravených dat. Proto se s nimi často setkáváme v praxi.

Tyto odhady se často používají jak v teorii spolehlivosti, tak i v klinickém výzkumu a pojišťovnictví při analýze tabulek úmrtnosti.

Mějme: X , které označuje dobu přežití, $S(x)$ odpovídající funkci přežití, $0 = x_0 < x_1 < \dots < x_k$ časové okamžiky a interval $J_i = (x_{i-1}, x_i)$, $i = 1, \dots, k$. Předpokládáme, že měření je uspořádáno tak, že v okamžiku $x_0 = 0$ začneme pozorovat n pacientů se stejným onemocněním. Údaje o průběhu zjišťujeme pouze v časových okamžicích x_1, \dots, x_k a získané údaje jsou například

$n_i \dots$ počet žijících pacientů sledovaných do okamžiku x_{i-1} (bez okamžiku x_{i-1}),

$d_i \dots$ počet úmrtí v intervalu J_i

$v_i \dots$ počet pacientů, kteří byli ztraceni ze sledování (změna lékaře, odstěhování se) v intervalu J_i

$w_i \dots$ počet pacientů **záměrně** vyjmutých ze sledování, $i = 1, \dots, k$

Položme $n_0 = n, d_0 = v_0 = w_0 = 0$.

Pro $t \in J_i$ odhadneme hodnotu $S(t)$ pomocí

$$\hat{S}(t) = 1 - d_{i-1}/n_{i-1}. \quad (5.1)$$

Tento odhad je někdy nazýván odhadem, který je založený na redukovaném výběru. Ignoruje však obsaženou informaci ve v_i a w_i . Následující úvaha je založena na myšlence, v níž je zahrnuta i tato informace.

Označíme $E_i = x : x \geq x_i, p_i = P(E_i|E_{i-1}), i = 1, \dots, k$. Pak zřejmě platí

$$P(E_k) = P(E_k|E_{k-1})P(E_{k-1}) = P(E_k|E_{k-1})P(E_{k-1}|E_{k-2}) \dots P(E_1) = \prod_{i=1}^k p_i. \quad (5.2)$$

Pokud v intervalu J_i nedošlo ke ztrátám a žádní pacienti nebyli ze sledování vyjmuti, můžeme p_i odhadnout pomocí $1 - d_i/n_i$. Pokud však v intervalu J_i došlo ke ztrátám nebo k záměrnému vyjmutí, předpokládá se, že ztracení a vyjmutí pacienti byli sledováni polovinu příslušného intervalu. V takovém případě počítáme s tzv. **efektivním počtem pacientů sledovaných v intervalu J_i** .

$$n_i = n_i - \frac{1}{2}(v_i + w_i) \quad (5.3)$$

Za odhad podmíněných pravděpodobností p_i potom bereme

$$\hat{p}_i = 1 - d_i/n_i \quad (5.4)$$

a to spolu s rovnicí 5.2 vede k odhadu funkce přežití

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^j \hat{p}_i, x_j < t \leq x_{j+1}, j = 1, \dots, k-1, \quad (5.5)$$

$$\hat{S}(t) = 1, t \leq x_1 \quad (5.6)$$

Obvykle jsou konstruovány tabulky úmrtnosti s ekvidistantními časovými intervaly, kde délka časového intervalu je rovna jednomu roku. Abychom dostali taková data, museli bychom sledovat určitou skupinu pacientů po několik desetiletí. Většinou se ovšem používají průběžné tabulky úmrtnosti vznikající ze statistik během jednoho roku. Skupiny jedinců v disjunktních časových intervalech jsou disjunktní.

[13]

5.1 Funkce přežití a střední doba přežití, základní vztahy

Jestliže náhodná veličina (v lékařských aplikacích - doba přežití [19]) je popsána distribuční funkcí F a hustotou f , pak hazardní funkce $\lambda(t)$ je definována pro ty hodnoty t , pro které $F(t) < 1$:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad (5.7)$$

Pokud známe hazardní funkci $\lambda(t)$, můžeme funkcí přežití $S(t)$ snadno vyjádřit dle 4.6 jako:

$$S(t) = e^{[-\int_0^t \lambda(x)dx]}. \quad (5.8)$$

Poté, když známe funkci přežití $S(t)$, můžeme definovat střední dobu života MST (Mean Survival Time) a směrodatnou odchylku SE (Standard Error) následovně:

$$MST = \int_0^\infty S(x)dx \quad (5.9)$$

$$SE = \sqrt{2 \int_0^\infty x^2 S(x)dx - (MST)^2} \quad (5.10)$$

[15]

5.2 Kaplan-Meierův odhad (angl. Product limit estimate)

Tento odhad je v dnešní době nejpoužívanějším neparametrickým odhadem funkce přežití. Vychází z vyjádření 5.2, mezi důležité okamžiky bere přímo časy, kdy byl pacient vyjmut z pozorování a nebo zemřel. Data u Kaplan–Meierova odhadu jsou náhodně cenzorována a výsledkem pozorování je n dvojic

$$(W_1, I_1), \dots, (W_n, I_n),$$

kde $W_j, j = 1, \dots, n$, je okamžik, kdy byl pacient vyjmut ze sledování a $I_j = 1$, resp. $I_j = 0$ podle toho, zda došlo k úmrtí pacienta, resp. jeho vyjmutí ze sledování.

Pro jednoduchost můžeme předpokládat, že ve výběru W_1, \dots, W_n se nevyskytly shody a sestavme uspořádaný náhodný výběr $W_{(1)} < \dots < W_{(n)}$. Necht' $I_{(j)}$ je indikátor odpovídající $W_{(j)}, j = 1, \dots, n$. ($I_{(1)}, \dots, I_{(n)}$ jsou neuspořádaná!). Za význačné okamžiky tedy vezmeme $W_{(1)}, \dots, W_{(n)}$.

Označme:

$n_j \dots$ počet živých pacientů do okamžiku $W_{(j)}$ (okamžik $W_{(j)}$ k tomu nepočítáme),

$d_j \dots$ počet úmrtí do okamžiku $W_{(j)}$.

Za odhady podmíněných pravděpodobností p_j vezmeme

$$\hat{p}_j = 1 - d_j/n_j, j = 1, \dots, n. \quad (5.11)$$

Poznamenejme, že $\hat{p}_j = 1 - 1/n_j$ jestliže $I_{(j)} = 1$ a $\hat{p}_j = 1$, jestliže $I_{(j)} = 0$.

Kaplan-Meierův odhad funkce přežití je

$$\hat{S}(t) = \prod_{j: W_{(j)} < t} \hat{p}_j, t \leq W_{(n)}, \quad (5.12)$$

$$\hat{S}(t) = 0, t > W_{(n)}. \quad (5.13)$$

Pokud data obsahují shody, modifikujeme Kaplan-Meierův odhad následovně. Mějme S_j , které označuje pořadí dvojic $(W_j, 1 - I_j)$ v lexikografickém uspořádání posloupnosti

$$(W_1, 1 - I_1), \dots, (W_n, 1 - I_n).$$

Modifikovaný Kaplan-Meierův odhad:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j: W_{(j)} < t} \left(\frac{n - S_j}{n - S_j + 1} \right)^{I_j}, t \leq W_{(n)}, \quad (5.14)$$

$$\hat{S}(t) = 0, t > W_{(n)}. \quad (5.15)$$

Pro úplný výběr je pak Kaplan-Meierův odhad stejný s empirickou funkcí spolehlivosti.

V následující větě jsou uvedeny asymptotické vlastnosti Kaplan-Meierova odhadu a to v případě náhodného cenzorování.

Věta 5.1 *Nechť distribuční funkce F doby přežití X a distribuční funkce G časového cenzoru jsou spojité. Nechť $t > 0$ je takové, že $S(t) = 1 - F(t) > 0$. Potom*

$$\sqrt{n}(\hat{S}(t) - S(t)) \xrightarrow{D} N\left(0, S^2(t) \int_0^t ((1 - F(x))(1 - G(x)))^{-2} dP(X < x, I = 1)\right), \quad (5.16)$$

kde \xrightarrow{D} značí konvergenci v distribuci.

Rozptyl aproximujeme nejčastěji pomocí

$$Var \hat{S}(t) = \hat{S}^2(t) \sum_{j: W_{(j)} < t} \frac{I_{(j)}}{(n - j)(n - j + 1)} \quad (5.17)$$

což je Greenwoodův vzorec [17].

[13]

5.3 Odhad funkce přežití pomocí metody Life-table)

Tato metoda používá pro svůj odhad přežití tzv. **úmrtnostní tabulky** a funguje na stejném principu jako Kaplan-Meierova metoda. Metody se liší pouze v definici časových intervalů dělících dobu pozorování. Kaplan-Meierova metoda využívá intervaly, které mohou být velikostně blízké nule, oproti tomu metoda Life-table pracuje s pevně danými časovými intervaly.

Mějme dobu pozorování rozdělenou na k intervalů s indexy $l = 1, 2, \dots, k$. Do úmrtnostní tabulky se pro každý z intervalů zaznamenají hodnoty, které jsou potřebné k odhadu pravděpodobnosti přežití:

$n_l \dots$ počet pacientů, kteří jsou na začátku l -tého intervalu v riziku,

$d_l \dots$ počet úmrtí během intervalu l ,

$c_l \dots$ počet cenzorování během l -tého intervalu,

$P_l \dots$ podmíněná pravděpodobnost přežití pro l -tý interval:

$$P_l = 1 - \frac{d_l}{n_l - \frac{1}{2}c_l}. \quad (5.18)$$

Pokud postupně vynásobíme podmíněné pravděpodobnosti přežití v předešlých intervalech, získáme **kumulativní pravděpodobnost přežití** od začátku sledování až do konce l -tého intervalu:

$$P_{(l)} = \prod_{i=1}^l P_i = \prod_{i=1}^l \left(1 - \frac{d_i}{n_i - \frac{1}{2}c_i}\right) \quad (5.19)$$

Metoda Life-table zohledňuje cenzorované události jiným způsobem než Kaplan-Meierova metoda, což lze vidět z 5.18. Life-table v riziku považuje průměrně polovinu z cenzorovaných pacientů, oproti tomu metoda Kaplan-Meier předpokládá, že všichni pacienti s cenzorovaným časem jsou v riziku úmrtí. Pokud se ve stejném čase objevují úmrtí i cenzorování, je vhodnější použít metodu Life-table, Kaplan-Meierova metoda v tomto případě mírně nadhodnocuje pravděpodobnost přežití. Kaplan-Meierovu metodu více využijeme v klinických studiích, kde máme k dispozici přesné údaje o dobách přežití pacientů.

[14]

6 Testy pomocí neparametrických metod

Pokud okolnosti nedovolují použití zcela parametrického modelu, obracíme se často na neparametrické metody. V této kapitole budeme trochu více do detailu zkoumat dva specifické problémy. Jsou to odhady kvantilů doby přežití a funkce přežití pomocí neparametrických metod a srovnání pomocí pořadových testů.

6.1 Neparametrický odhad funkce přežití a kvantilů

Za předpokladu specifického parametrického modelu, je odhad charakteristik, alespoň v principu, jednoduchý. Budeme se zabývat neparametrickým intervalovým odhadem funkce přežití a kvantilů doby přežití. Tyto metody můžeme použít, pokud není možné nebo vhodné vytvořit specifický parametrický model.

6.1.1 Intervalový odhad funkce přežití

Necenzorovaná data

Intervalové odhady funkce přežití je možné získat z necenzorovaných dat použitím známých postupů založených na binomickém rozdělení. Předpokládáme, že t_1, \dots, t_n je náhodný výběr s funkcí přežití $S(t)$ a předpokládáme, že potřebujeme určit odhad $S(a)$ pro specifickou dobu a . Definujeme náhodnou proměnnou X jako počet t_i ve výběrovém souboru, který je větší nebo roven a . Pak X má binomické rozdělení s pravděpodobnostní funkcí

$$P(X = x; p) = \binom{n}{x} p^x (1 - p)^{n-x}$$

kde $p = S(a)$. Intervaly spolehlivosti pro p jsou získávány pomocí známých způsobů, které jsou popsány ve většině základních statistických knih.

Například, aby bylo dosaženo dolní α meze spolehlivosti pro p , je nutné stanovit všechny hodnoty p tak, že

$$P(X \geq x_0; p) \geq 1 - \alpha \quad (6.1)$$

kde x_0 je pozorovaná hodnota X . Množina hodnot p splňující 6.1 má tvar $(p_L, 1)$ a p_L je požadovaná dolní mez spolehlivosti. Dá se ukázat, že

$$p_L = \frac{x_0}{x_0 + (n - x_0 + 1)F_{(2(n-x_0+1), 2x_0), \alpha}}.$$

Horní mez spolehlivosti pro p lze nalézt podobným způsobem.

$$p_U = \frac{x_0 + 1}{(x_0 + 1) + (n - x_0)F_{(2(n-x_0), 2x_0+2), 1-\alpha}}.$$

Cenzorovaná data

Pokud jsou cenzorovaná data Typu I nebo Typu II, $S(a)$ může být odhadnuto v podstatě stejným způsobem jako když cenzorovaná nejsou. Jestliže jsou cenzorovaná data Typu I, jsou známy jen doby přežití, které jsou menší nebo rovny nějaké předdefinované hodnotě T_0 . Pak pro $a \leq T_0$ lze $S(a)$ odhadnout naprosto stejným způsobem jako pro necenzorovaná data.

Cenzorování Typu II je o něco složitější, protože konečný čas experimentu $t_{(r)}$ je náhodná veličina a může být větší nebo menší než zadaná hodnota a . Je-li odhad $S(a)$ důležitý, může být experiment navržen tak, aby pravděpodobnost, že $t_{(r)}$ je menší než a , byla malá. V tomto případě je možné přistoupit k odhadu $S(a)$ jako by byl cenzorovaný Typu I a ignorovat malou pravděpodobnost $t_{(r)} < a$. Jestliže pravděpodobnost, že $t_{(r)}$ je menší než a , není zanedbatelná, potom může být postup upraven. Poté však jeho závěry nebudou neparametrické.

Pokud jsou data cenzorovaná, lze rozšířit postupy pomocí necenzorovaných dat a využít mezní odhad $\hat{S}(a)$ odhadu $S(a)$. Předpokládejme, že z výběrového souboru zahrnujícího n subjektů je pozorováno k různých dob přežití $t_{(1)} < \dots < t_{(k)}$. Necht' d_j reprezentuje počet úmrtí v čase $t_{(j)}$ a n_j počet žijících subjektů do doby $t_{(j)}$. Limitní odhad $S(a)$ je

$$\hat{S}(a) = \prod_{j:t_{(j)} < a} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

a odhad rozptylu $\hat{S}(a)$ je

$$\text{var} \hat{S}(a) = \hat{S}(a)^2 \sum_{j:t_{(j)} < a} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}. \quad (6.2)$$

6.1.2 Intervalový odhad kvantilů doby přežití

Necenzorovaná data

Intervaly spolehlivosti neparametrických dat pro p -tý kvantil t_p spojitého rozdělení mohou být snadno určeny tehdy, pokud jsou data kompletní nebo cenzorovaná Typu II. Oboustranné intervalové odhady pro t_p jsou například ve tvaru

$$t_{(r)} \leq t_p \leq t_{(s)} \quad (6.3)$$

kde $1 \leq r < s \leq n$ a $t_{(1)} < \dots < t_{(n)}$ jsou uspořádaná pozorování v náhodném výběru o velikosti n .

Určeme spolehlivost odhadu pro interval tvaru 6.3. Mějme tedy X reprezentující počet pozorování v náhodném výběru o velikosti n , která jsou menší nebo rovno t_p . X má binomické rozdělení s pravděpodobnostní funkcí $\binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}$. Nerovnost $t_{(r)} \leq t_p \leq t_{(s)}$ výběrového souboru je splněna právě tehdy, když $r \leq X \leq s-1$ a tedy

$$P[t_{(r)} \leq t_p \leq t_{(s)}] = \sum_{x=r}^{s-1} \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}. \quad (6.4)$$

S využitím známého vztahu mezi binomickým rozdělením a neúplnou beta funkcí

$$B_p(a, n - a + 1) = \sum_{j=a}^n \binom{n}{j} p^j (1-p)^{n-j},$$

můžeme 6.4 napsat v alternativní formě

$$P[t_{(r)} \leq t_p \leq t_{(s)}] = B_p(r, n - r + 1) - B_p(s, n - s + 1) \quad (6.5)$$

kde $B_p(a, b)$ je neúplná beta funkce

$$B_x(a, b) = \frac{1}{B(a, b)} \int_0^x t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt \quad 0 \leq x \leq 1.$$

Intervalový odhad 6.3 je tedy neparametrický a má hladinu významnosti α danou 6.4. Spolehlivost odhadu lze vypočítat přímo, získat z tabulek binomického rozdělení nebo z neúplné beta funkce.

Pro dané p a n bude možné nalézt intervaly spolehlivosti 6.3 pouze pro určité hodnoty α . Pokud chceme oboustranný 90-ti procentní interval spolehlivosti pro t_p , pak r, s a n lze zvolit tak, aby se α co nejvíce blížila k 0,90. Obvykle se nabízí více možností pro n, r a s , ačkoli jiné úvahy mohou ukazovat na konkrétní kombinaci. Pro velmi přesný odhad je žádoucí, aby byl rozdíl mezi r a s co nejmenší. Je dobré poznamenat, že přestože zde popsany postup intervalu spolehlivosti je neparametrický, jeho vlastnosti závisí na typu rozdělení stejně tak, jako na r, n a s .

Jednostranné intervaly spolehlivosti ve tvaru $t_{(r)} \leq t_p$ nebo $t_p \leq t_{(s)}$ mohou být zahrnuty v 6.3, a to definováním $t_{(0)} = 0$ a $t_{(n+1)} = \infty$. Pak například volba $s = n + 1$ dává interval spolehlivosti

$$t_{(r)} \leq t_p \quad (6.6)$$

s odhadem spolehlivosti vycházejícím z 6.4 jako

$$\sum_{x=r}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}. \quad (6.7)$$

V určitých aplikacích, u kterých nás zajímá t_p pro malé p je r někdy voleno v 6.6 jako jednotka. To nám dává $\langle t_{(1)}, \infty \rangle$ jako interval spolehlivosti s odhadem spolehlivosti

$$\sum_{x=1}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} = 1 - (1-p)^n.$$

Cenzorovaná data

Jsou-li cenzorovaná data Typu II, metody, které jsme právě popsali, stále platí. Samozřejmě za předpokladu, že experiment pokračuje, dokud nejsou pozorovány požadované pořadové statistiky $t_{(r)}$ a $t_{(s)}$ v 6.4. S použitím cenzorovaných dat neexistuje zcela vyhovující postup. Pomocí vztahu mezi kvantily a funkcí přežití však můžeme získat pro kvantily přibližné intervaly spolehlivosti. Připomeňme, že pokud t_p je p -tý kvantil s funkcí přežití $S(t)$, pak $P(L \leq t_p) = P[S(L) \geq 1 - p]$. Z toho vyplývá, že pokud $p_L(data; a)$ je dolní α mez spolehlivosti pro $S(a)$, pak dolní α mez spolehlivosti pro t_p lze získat tím, že najdeme a takové, aby $p_L(data; a) = 1 - p$.

[18]

6.2 Pořadové testy (rank tests) pro porovnávání rozdělení

6.2.1 Lineární pořadové testy pro m-souborový problém

Často jsou vyžadovány testy pro porovnání dvou nebo více rozdělení. Pokud není vhodné použití parametrických modelů, ve kterých se mají provést testy, můžeme použít metody neparametrické. Tato část se zabývá další třídou neparametrických testů, založených na lineárním modelu pro logaritmické doby přežití. Dva testy budou popsány podrobněji. Jedním z nich je log rank test a druhý je zobecněný Wilcoxonův test a Kruskalův-Wallisův test. Tyto dva jsou z velké třídy možných testů, ale vyžadují pozornost díky svému širokému využití v souvislosti s dobou přežití. Na oba tyto testy může být nahlíženo z více úhlů pohledu, ale my je zde budeme zkoumat jako lineární pořadové testy. K tomu budeme posuzovat základní myšlenky pořadových testů a zvažovat jejich rozšíření na cenzorovaná data.

Některé knihy obsahují rozšířené zpracování pořadových testů (např. [22], [23], [24]) a v mnoha detailech se na ně lze odkázat. Níže je popsáno několik výsledků pro problém testování rovnosti m rozdělení. Konkrétně, jak vytvořit testy pro porovnávání rozdělení, které se mohou lišit pouze s ohledem na polohu. V tomto případě se předpokládá, že dvě rozdělení, 1 a 2, mají pravděpodobnosti distribučních funkcí $g(y - \theta)$ a $g(y)$ a ty jsou si rovny právě tehdy, když $\theta = 0$. Popsané testy jsou tedy vhodné pro testování, zda mají dvě nebo více rozdělení stejnou míru polohy, vzhledem k tomu, že mají stejný parametr měřítka (scale) a tvaru (shape). Mohou být použity pro testování rovnosti všech skupin, ale nebudou stačit na odhalování určitých typů odchylek od rovnosti.

Vezměme v úvahu m rozdělení, které se můžou lišit pouze polohou. Bez ztráty na obecnosti, můžeme předpokládat, že pravděpodobnostní distribuční funkce budou tvaru

$$g_1(y) = g(y - \theta_1), \dots, g_{m-1}(y) = g(y - \theta_{m-1}), g_m(y) = g(y). \quad (6.8)$$

Rovnost je pak testována pro $\theta_1 = \dots = \theta_{m-1} = 0$. Výsledky pro m-souborový problém lze stručně vyjádřit z hlediska fiktivních regresních proměnných. Nechť $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_{m-1})'$ a nechť $x = (x_1, \dots, x_{m-1})$ je vektor indikátoru proměnných, definovaný tak, že pro subjekty z rozdělení $1, \dots, m-1$ má x vektory v pořadí $(1, 0, \dots, 0), (0, 1, \dots, 0), \dots, (0, \dots, 0, 1)$ a pro subjekty z rozdělení m má $x =$

$(0, \dots, 0)$. Předpokládejme model, ve kterém má subjekt s regresním vektorem \mathbf{x} pravděpodobnostní distribuční funkci

$$f(y|\mathbf{x}) = g(y - \mathbf{x}\boldsymbol{\theta}). \quad (6.9)$$

Pak subjekty s rozděleními $1, \dots, m$ mají pravděpodobnostní distribuční funkce uvedené v 6.8.

Testy s necenzorovanými daty

Konstrukce pořadových testů $\boldsymbol{\theta} = \mathbf{0}$ v 6.9 bude popsána nejprve pro případ necenzorovaných dat, s cenzorováním se budeme zabývat později. Síla pořadového testu závisí na alternativních hypotézách a rozdělení, ale testy mohou být zvoleny tak, ať jsou silné proti specifickým typům alternativ. Necht' je y_1, \dots, y_n vzorek z 6.9, který je vybrán jako soubor náhodných vzorků z každého rozdělení $1, \dots, m$. Necht' N_i je počet pozorování z i ($N_1 + \dots + N_m = n$). Necht' $\mathbf{r} = [(1), \dots, (n)]$ označuje pořadí vektoru založeném na y_i , kde (i) je označení pro subjekt s i -tou nejmenší hodnotou y . Uspořádaná pozorování $y_{(1)} < \dots < y_{(n)}$ jsou považována za odlišná. Pořadové testy $\boldsymbol{\theta} = \mathbf{0}$ mohou být konstruovány s ohledem na výsledky testu založeného na \mathbf{r} .

Testy s cenzorovanými daty

Pokud jsou data cenzorovaná, je zapotřebí některých modifikací u postupů popsaných výše. Pořadové testy s cenzorovanými daty Typu II byly popsány několika autory ([25] a [26]). Konstrukcí pořadových testů s libovolně cenzorovanými daty se zabývali [27], [28] a další. Navíc bylo delší dobu k dispozici zobecnování log rank testu a Wilcoxonova testu na libovolně cenzorovaná data ([29],[30],[31]).

Uvažujme ještě jednou lineární regresní model 6.9 a předpokládejme, že z výběrového souboru zahrnující n subjektů s regresními vektory $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n$ vzniká k různých pozorovaných logaritmických dob přežití $y_{(1)} < \dots < y_{(k)}$ a $n - k$ cenzorovaných časů. Navíc předpokládejme, že existuje m_i logaritmicky cenzorovaných dob, které spadají do intervalu $\langle y_{(i)}, y_{(i+1)} \rangle$, pro $i = 0, 1, \dots, k$, kde pro zjednodušení definujeme $y_{(0)} = 0$ a $y_{(k+1)} = \infty$. Necht' $\mathbf{x}_{(i)}$ je regresní vektor, jehož hodnota y je $y_{(i)}$ a ať $\mathbf{s}_{(i)}$ je součet těchto vektorů pro m_i subjektů s logaritmicky cenzorovanými dobami časy v intervalu $\langle y_{(i)}, y_{(i+1)} \rangle$. Pro vytvoření pořadových testů hypotézy $H_0 : \boldsymbol{\theta} = \mathbf{0}$ navrhli Prentice a většina ostatních použití „skórové“ statistiky, která má prvky tvaru

$$U_l(\mathbf{0}) = \sum_{i=1}^k (x_{(i)l} \alpha_i + s_{(i)l} a_i) \quad l = 1, \dots, m-1. \quad (6.10)$$

6.2.2 Log rank test s cenzorovanými daty

Předpokládejme, že n_i je celkový počet subjektů v riziku ve všech m rozděleních do doby $t_{(i)}$, kde $t_{(i)} = e^{y_{(i)}}$ je i -tá pozorovaná doba přežití ($i = 1, \dots, k$). Necht' d_i je počet úmrtí v $t_{(i)}$. Necht' S_l je množina subjektů z rozdělení l a definujme pro $l = 1, \dots, m$ a $i = 1, \dots, k$

$d_{li} \dots$ počet úmrtí v čase $t_{(i)}$ mezi subjekty v S_l

$n_{li} \dots$ počet subjektů v riziku z S_l před $t_{(i)}$

Samozřejmě

$$\sum_{l=1}^m d_{li} = d_i \quad a \quad \sum_{l=1}^m n_{li} = n_i$$

V [27] a [28] autoři navrhli využití následujících vzorců v 6.10:

$$\begin{aligned} \alpha_i &= \sum_{j=1}^i \frac{1}{n_j} - 1 \quad i = 1, \dots, k \\ a_i &= \sum_{j=1}^i \frac{1}{n_j} \quad i = 1, \dots, k \end{aligned} \quad (6.11)$$

6.2.3 Zobecněný Wilcoxonův test s cenzorovanými daty

Rozšíření Wilcoxonova a Krushkalova-Wallisova testu o případ cenzorovaných dat řešilo několik autorů. Prentice [27] navrhuje statistiku 6.10 v souvislosti s dosazením

$$\begin{aligned} \alpha_i &= 1 - 2 \prod_{j=1}^i \frac{n_j}{n_j + 1} = 1 - 2F_i \quad i = 1, \dots, k \\ a_i &= 1 - \prod_{j=1}^i \frac{n_j}{n_j + 1} = 1 - F_i \quad i = 1, \dots, k \end{aligned} \quad (6.12)$$

kde n_j je celkový počet subjektů v riziku přes všechna rozdělení do času $t_{(j)}$, kde $t_{(j)} = e^{y_{(j)}}$ je j -tý časový úsek ($j = 1, \dots, k$).

Alternativní test byl navržen Gehanem [29] pro dvouvýběrový případ a Breslowem [30] pro m -výběrový případ. Test je založen na 6.10 s dosazením

$$\begin{aligned} \alpha_i &= \frac{i - n_i}{n + 1} \quad i = 1, \dots, k \\ a_i &= \frac{i}{n + 1} \quad i = 1, \dots, k \end{aligned} \quad (6.13)$$

Ačkoli výsledky v 6.12 vyžadují o něco více výpočtů než ty v 6.13, je 6.12 upřednostňován pro obecné použití.

7 Parametrické metody

Pro použití parametrických metod je důležité předpokládat, že náhodná veličina T se řídí určitým rozdělením pravděpodobnosti.

Metody využívají následující rozdělení pravděpodobnosti:

- Exponenciální rozdělení
- Weibullovo rozdělení
- Log-normální rozdělení
- Zobecněné gamma rozdělení

V následující kapitole si je blíže představíme.

7.1 Exponenciální rozdělení

Toto rozdělení je spojité rozdělení pravděpodobnosti popisující časový interval mezi vzájemně nezávislými událostmi, které se vyskytují s konstantní intenzitou λ .

Nechť náhodná veličina T má exponenciální rozdělení pravděpodobnosti s parametrem λ označované $T \sim E(\lambda)$. Její distribuční funkce $F(t)$ je

$$F(t) = \begin{cases} 1 - e^{-\lambda t}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.1)$$

Derivováním distribuční funkce dostaneme hustotu pravděpodobnosti $f(t)$:

$$f(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.2)$$

Dále si vyjádříme funkci přežití $S(t)$ a hazardní funkci $\lambda(t)$:

$$S(t) = 1 - F(t) = e^{-\lambda t} \quad (7.3)$$

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \lambda \quad (7.4)$$

Exponenciální rozdělení je závislé jen na jednom parametru λ a jeho hazardní funkce je v čase konstantní. Díky tomuto je exponenciální rozdělení nejjednodušší pro modelování přežití, ale zároveň je to jisté omezení, jelikož konstantní riziko se u onkologických onemocnění vyskytuje velmi málo. Z exponenciálního rozdělení byla odvozena řada dalších rozdělení, které mají složitější hazardní funkci závislé na více parametrech.

7.2 Weibullovo rozdělení

Weibullovo rozdělení je zobecněním exponenciálního rozdělení, které je rozšířené o parametr β . Pokud platí, že se náhodná veličina T umocněná na β řídí exponenciálním rozdělením s parametrem λ , pak T má Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti s parametry θ a β . Kde $\theta = \frac{1}{\lambda}$. Značíme $T \sim W(\theta, \beta)$. Parametr θ je nazýván parametr měřítka (angl. scale) a β nazýváme parametr tvaru (angl. shape).

Distribuční funkce $F(t)$ a hustota pravděpodobnosti $f(t)$ jsou následující:

$$F(t) = \begin{cases} 1 - e^{-(\lambda t)^\beta}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.5)$$

$$f(t) = \begin{cases} \beta \lambda^\beta t^{\beta-1} e^{-(\lambda t)^\beta}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.6)$$

Hazardní funkce $\lambda(t)$ pro Weibullovo rozdělení:

$$\lambda(t) = \beta \lambda^\beta t^{\beta-1} \quad (7.7)$$

Vidíme, že pro $\beta = 1$ dostáváme exponenciální rozdělení, které je speciálním případem Weibullova rozdělení. Hazardní funkce je monotónní funkce a její průběh závisí na parametru β následovně:

- $\beta < 1$, hazardní funkce je klesající
- $\beta = 1$, hazardní funkce je konstantní
- $\beta > 1$, hazardní funkce je rostoucí

V této práci budeme u Weibullova rozdělení potřebovat také hodnotu střední doby přežití (MST), kterou pomocí funkce přežití $S(x)$ odvodíme následovně:

$$\begin{aligned} S(t) &= e^{-\int_0^t \lambda(x) dx} = e^{-\int_0^t \beta \lambda^\beta (x)^{\beta-1} dx} = \\ &= e^{-\lambda \lambda^{\beta-1} \beta \int_0^t x^{\beta-1} dx} = e^{-\lambda^\beta \beta \left[\frac{x^\beta}{\beta} \right]_0^t} \\ &= e^{-(\lambda t)^\beta} \end{aligned} \quad (7.8)$$

Poté, když známe funkci přežití $S(t)$, můžeme definovat střední dobu života MST (Mean Survival Time):

$$MST = \int_0^{T_k} S(x) dx = \int_0^{T_k} e^{-(\lambda x)^\beta} dx \quad (7.9)$$

kde T_k je čas, v kterém končí pozorování.

7.3 Log-normální rozdělení

Toto rozdělení je spojitě rozdělení pravděpodobnosti. Pokud má náhodná veličina $\ln(T)$ normální rozdělení se střední hodnotou μ a směrodatnou odchylkou σ , pak se náhodná veličina T řídí log-normálním rozdělením se dvěma parametry μ a σ . Značíme $T \sim LN(\mu, \sigma)$. Distribuční funkce $F(t)$ a hustota pravděpodobnosti $f(t)$ jsou:

$$F(t) = \begin{cases} \phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right), & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.10)$$

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)^2}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.11)$$

kde $\phi(x)$ označuje kumulativní distribuční funkci standardizovaného normálního rozdělení $N(0, 1)$.

Funkce přežití $S(t)$ a hazardní funkce $\lambda(t)$ pro log-normální rozdělení jsou definovány takto:

$$S(t) = 1 - \phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right) \quad (7.12)$$

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (7.13)$$

Hazardní funkce log-normálního rozdělení není vždy monotónní, ale zpočátku roste, dosahuje svého maxima a pak klesá zpět k nule pro $t \rightarrow \infty$.

7.4 Zobecněné gamma rozdělení

Podobně jako Weibullovo rozdělení, je i gamma rozdělení zobecněním exponenciálního. Pokud přidáme parametr k dostaneme dvouparametrické rozdělení, které značíme $\Gamma(\lambda, k)$ s distribuční funkcí a hustotou pravděpodobnosti:

$$F(t) = \begin{cases} \frac{\gamma(k, \lambda t)}{\Gamma(k)}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.14)$$

$$f(t) = \begin{cases} \frac{\lambda(\lambda t)^{k-1} e^{-\lambda t}}{\Gamma(k)}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.15)$$

kde Γ označuje **funkci gamma** definovanou jako:

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} t^{z-1} e^{-t} dt \quad (7.16)$$

a γ je tzv. **dolní neúplná gamma funkce**, pro kterou platí:

$$\gamma(z, x) = \int_0^x t^{z-1} e^{-t} dt \quad (7.17)$$

Abychom dosáhli zobecněného gamma rozdělení, přidáme třetí parametr p . Potom zobecněné gamma rozdělení $\Gamma(\lambda, k, p)$ má distribuční funkci a hustotu pravděpodobnosti následující:

$$F(t) = \begin{cases} \frac{\gamma(k, (\lambda t)^p)}{\Gamma(k)}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.18)$$

$$f(t) = \begin{cases} \frac{\lambda p (\lambda t)^{p k - 1} e^{-(\lambda t)^p}}{\Gamma(k)}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases} \quad (7.19)$$

Gamma rozdělení v sobě zahrnuje všechna výše zmíněná rozdělení jako speciální případy, což je taky jeho velká výhoda.

7.5 Metoda maximální věrohodnosti funkce přežití

V analýze přežití jsou parametrické odhady zjišťovány pomocí metody maximální věrohodnosti.

Je to statistická metoda, která odhaduje neznámé parametry na základě pozorovaných dat. Mějme náhodnou veličinu X , její realizace $x = (x_1, \dots, x_n)$ a hustotu pravděpodobnosti $f(x, \theta)$, kde θ je neznámý parametr. Pak funkce:

$$L(x, \theta) = L(x_1, \dots, x_n, \theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i, \theta) \quad (7.20)$$

se nazývá **věrohodnostní funkce**.

Tato metoda jako odhad neznámého parametru θ volí hodnotu $\hat{\theta}$, pro níž je věrohodnostní funkce maximální.

Podmínkou optimality je rovnice:

$$\frac{\partial \ln[L(x, \hat{\theta})]}{\partial \hat{\theta}} = 0, \quad (7.21)$$

kde hodnotu parametru $\hat{\theta}$ získanou z této podmínky nazýváme **maximálně věrohodný odhad parametru θ** . A navíc platí:

$$L(x, \hat{\theta}) \geq L(x, \theta) \quad (7.22)$$

Avšak pokud máme v analýze přežití cenzorovaná data, musíme věrohodnostní funkci více specifikovat. Pozorujeme n pacientů, jejichž doby přežití popisujeme dvojicí proměnných (T_i, C_i) , kde C je indikátor cenzorování a T je náhodná proměnná, která reprezentuje doby přežití. U pacientů, kteří mají dobu přežití t_i úplnou, tedy $c_i = 1$, se do

věrohodnostní funkce zahrnuje hodnota hustoty pravděpodobnosti. Pokud je však čas t_i cenzorován, tedy $c_i = 0$, pak pacient dobu t_i přežil a ve věrohodnostní funkci je tohle vyjádřeno pomocí hodnoty funkce přežití.

Obecný tvar této věrohodnostní funkce pro cenzorovaná data je následovný:

$$L((t_1, c_1), \dots, (t_n, c_n), \theta) = \prod_{i=1}^n \{ [f(t_i, \theta)]^{c_i} [S(t_i, \theta)]^{1-c_i} \} \quad (7.23)$$

Vyjádření pomocí funkce přežití $S(t)$ a hazardní funkce $\lambda(t)$ pro $f(t) = \lambda(t)S(t)$:

$$L((t_1, c_1), \dots, (t_n, c_n), \theta) = \prod_{i=1}^n \{ [\lambda(t_i, \theta)]^{c_i} [S(t_i, \theta)] \} \quad (7.24)$$

kde θ je parametr zvoleného parametrického rozdělení pravděpodobnosti. Funkce přežití i hazardní funkce jsou tímto rozdělením jednoznačně určeny.

[14][21]

7.6 Regresní modely

Výhodou parametrického odhadu přežití je to, že můžeme vyjádřit funkci přežití $S(t)$ a hazardní funkci $\lambda(t)$ pomocí spojitě funkce. Odhad kvantilů $S(t)$ nebo třeba střední doby přežití je díky tomu snazší a přesnější než je tomu u neparametrických odhadů.

K dispozici máme taky údaje o tzv. vysvětlujících proměnných, které mohou mít významný vliv na průběh rizika a přežití pacientů (typ léčby, věk pacienta, výška, hmotnost,...).

Regresní modely nám umožňují hodnocení vlivu více faktorů současně a zároveň tento vliv kvantifikovat, testovat jeho statistickou významnost a určovat druh závislosti.

Mějme dána data o přežití u n pacientů, která jsou popsána pomocí doby přežití t_i , indikátoru cenzorování c_i a vektoru p vysvětlujících proměnných $x_i = (x_1, \dots, x_p)$, kde $i = 1, \dots, n$. Efekt vysvětlující proměnné x_k je pak vyjádřen jako hodnota tzv. **regresního koeficientu** $\beta(k)$, kde $k = 1, \dots, p$. Vektor regresních koeficientů příslušných jednotlivých proměnných označíme jako $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$.

V analýze přežití nejčastěji používáme dvě skupiny modelů, díky kterým jsme schopni popsat model ukazující vztah mezi vysvětlující proměnnou a dobou přežití:

- AFT modely (Accelerated Failure Time)
- Modely proporcionálního rizika (PH modely)

AFT modely (Accelerated Failure Time)

Máme dán logaritmus dob přežití, který je popsán pomocí regresního modelu následovně:

$$Y = \ln(T) = \beta_0 + x' \beta + \sigma W, \quad (7.25)$$

kde β_0 je absolutní člen, x' je transponovaný vektor vysvětlujících proměnných, β je vektor regresních koeficientů. Chybová složka W má odpovídající rozdělení pravděpodobnosti.

Zvolme referenční skupinu pacientů, kteří mají hodnotu vysvětlující proměnné $x = 0$, pak vyjádření jejích časů přežití je $T_0 = e^{(\beta_0 + \sigma W)}$. Pravděpodobnost, že pacient z referenční skupiny přežije čas t , označme $S_0(t)$:

$$S_0(t) = P(T_0 > t) = P\left(W > \frac{\ln(t) - \beta_0}{\sigma}\right). \quad (7.26)$$

Tato funkce přežití se nazývá **základní funkce přežití**.

Vyjádříme z 7.25 T pomocí referenčních dob přežití, proměnná má multiplikativní efekt:

$$T = e^{(\beta_0 + x'\beta + \sigma W)} = T_0 e^{x'\beta} \quad (7.27)$$

Pravděpodobnost, zda pacient s hodnotou vysvětlující proměnné x přežije čas t je:

$$S(t, x) = P(T > t | x) = P(T_0 e^{x'\beta} > t) = P(T_0 > t e^{-x'\beta}) = S_0(t e^{-x'\beta}) \quad (7.28)$$

Vztah pro hazardní funkci:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t e^{-x'\beta}) e^{-x'\beta} \quad (7.29)$$

kde $\lambda_0(t)$ je **základní hazardní funkce** referenční skupiny.

S těmito modely souvisí také pojem **poměr dob přežití** (TR-Time ratio). Jedná se o hodnotu, vyjadřující vztah mezi přežitím pacientů a to v závislosti na hodnotě dané vysvětlující proměnné.

$$TR = \frac{T_1}{T_2} = \frac{T_0 e^{x_1\beta}}{T_0 e^{x_2\beta}} = e^{\beta(x_1 - x_2)} \quad (7.30)$$

- $\beta < 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$, přežívají kratší dobu než pacienti patřící do referenční skupiny
- $\beta = 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$, přežívají stejnou dobu jako pacienti patřící do referenční skupiny
- $\beta > 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$, přežívají delší dobu než pacienti patřící do referenční skupiny

Modely proporcionálního rizika (PH modely)

Tento přístup vyjádření modelu předpokládá, že vysvětlující proměnná modifikuje hazardní funkci konstantní hodnotou v čase:

$$\lambda(t, x, \delta) = \lambda_0(t) e^{x\delta} \quad (7.31)$$

kde $\lambda_0(t)$ je základní hazardní funkce referenční skupiny ($x = 0$), δ je vektor regresních koeficientů. Výraz $e^{(x\delta)}$ se nazývá **relativní riziko** pacienta s hodnotou vysvětlující proměnné x vzhledem k pacientovi z referenční skupiny.

Vyjádření funkce přežití pomocí rovnice 7.31:

$$S(t, x, \delta) = [S_0(t)]^{e^{x\delta}} \quad (7.32)$$

Tzv. **poměr rizik** (HR-hazard ratio) u proporcionálního rizika je obdoba **poměru dob** (TR-time ratio) u AFT modelů. Vysvětluje o kolik většímu či menšímu riziku jsou vystaveni pacienti (s hodnotou x_1 a x_2).

$$HR = \frac{\lambda(t, x = x_1, \delta)}{\lambda(t, x = x_2, \delta)} = \frac{\lambda_0(t)e^{x_1\delta}}{\lambda_0(t)e^{x_2\delta}} = e^{\delta(x_1 - x_2)} \quad (7.33)$$

- $\delta < 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$ jsou vystaveni **menšímu** riziku než pacienti patřící do referenční skupiny
- $\delta = 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$ jsou vystaveni **stejnému** riziku než pacienti patřící do referenční skupiny
- $\delta > 0 \dots$ pacienti, mající hodnotu proměnné $x \neq 0$ jsou vystaveni **většímu** riziku než pacienti patřící do referenční skupiny

Když vyhodnocujeme výsledky, je důležité vědět, která forma vyjádření regresního modelu byla využita. Každý model interpretuje vliv vysvětlujících proměnných odlišně. AFT ho interpretuje jako modifikaci časové osy a PH model jako modifikaci rizika. Ve formě AFT modelu mohou být vyjádřeny exponenciální, Weibullův, log-normální i zobecněný gamma model. Exponenciální a Weibullův můžeme navíc vyjádřit i jako model proporcionálního rizika.

V další části se zaměříme na jednotlivé regresní modely dle předpokladu o rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny T . Budeme pro jednoduchost uvažovat modely s jednou vysvětlující proměnnou x , která nabývá hodnot 0 nebo 1.

Exponenciální regresní model

Exponenciální regresní model lze vyjádřit jako AFT model i jako model proporciálního rizika. Předpokládáme, že náhodná veličina T má exponenciální rozdělení pravděpodobnosti $E(\lambda)$, chybová složka W se řídí log-exponenciálním rozdělením označeným $G(0, \sigma)$, kde $\sigma = 1$.

Vyjádření exponenciálního AFT modelu:

$$\ln(T) = \beta_0 + x\beta_1 + W \quad (7.34)$$

$$T = \left(e^{\beta_0} W^*\right) e^{x\beta_1} \quad (7.35)$$

kde W^* je chybová složka s exponenciálním rozdělením pravděpodobnosti $E(1)$.

Funkci přežití exponenciálního rozdělení vyjádříme:

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad (7.36)$$

kde parametr λ je vyjádřen jako funkce vysvětlujících proměnných $\lambda = e^{(x'\beta)}$. Pokud máme jednu vysvětlující proměnnou, je $\lambda = e^{(-\beta_0 - x\beta_1)}$ a β_0, β_1 jsou regresní koeficienty AFT modelu.

Vyjádření funkce přežití exponenciálního AFT modelu:

$$S(t, x, \beta) = e^{-te^{(-\beta_0 - x\beta_1)}} = e^{-(te^{-x\beta_1})(e^{-\beta_0})} = S(te^{-x\beta_1}, x = 0, \beta) = S_0(te^{-x\beta_1}) \quad (7.37)$$

Funkce přežití ve tvaru 7.32 pro model proporcionálního rizika:

$$S(t, x, \beta) = e^{-te^{-\beta_0}e^{-x\beta_1}} = [S_0(t, x = 0, \beta_0)]e^{-x\beta_1} = [S_0(t, x = 0, \delta_0)]e^{x\delta_1} \quad (7.38)$$

kde $S_0(t)$ je základní funkce přežití pro $x = 0$ a δ_0, δ_1 jsou regresní koeficienty, pro něž platí $\delta = -\beta$.

Pokud položíme pravou stranu rovnice 7.36 rovno α a vyřešíme ji pro t , získáme alfa kvantil doby přežití t_α . Medián doby přežití je pak:

$$t_{50}(x, \beta) = -e^{\beta_0 + x\beta_1} \ln(0, 5) \quad (7.39)$$

Poměr dob přežití (time ratio) pro medián:

$$TR(x = 1, x = 0) = \frac{t_{50}(x = 1, \beta)}{t_{50}(x = 0, \beta)} = \frac{-e^{\beta_0 + \beta_1} \ln(0, 5)}{e^{\beta_0} \ln(0, 5)} = e^{\beta_1} \quad (7.40)$$

Hazardní funkce exponenciálního modelu:

$$\lambda(t, x, \beta) = \lambda = e^{(-\beta_0 - x\beta_1)} = \lambda_0 e^{x\beta_1} \quad (7.41)$$

$$\lambda(t, x, \delta) = \lambda = e^{(\delta_0 + x\delta_1)} = \lambda_0 e^{x\delta_1} \quad (7.42)$$

Závisí pouze na parametru λ a je v čase konstantní.

Poměr rizik (hazard ratio) pro vysvětlující proměnnou x :

$$HR(x = 1, x = 0) = \frac{\lambda(t, x = 1, \beta)}{\lambda(t, x = 0, \beta)} = \frac{e^{-(\beta_0 + \beta_1)}}{e^{-(\beta_0)}} = e^{-\beta_1} \quad (7.43)$$

Weibullův regresní model

Předpokládejme, že náhodná veličina T se řídí Weibullovým rozdělením pravděpodobnosti a vztah mezi parametrem p Weibullova rozdělení $W(\lambda, p)$ a parametrem σ je $p = 1/\sigma$. Také tento model můžeme vyjádřit jako AFT model a model proporčního rizika.

Funkce přežití ve tvaru AFT modelu:

$$S(t, x, \beta) = e^{-(te^{-\beta_0 - x\beta_1})^p} = e^{-(te^{x\beta_1})^p e^{-p\beta_0}} = S_0(te^{x\beta_1}) \quad (7.44)$$

a dále ve formě modelu proporcionálního rizika:

$$S(t, x, \beta) = e^{-(te^{-\beta_0 - x\beta_1})^p} = \left[e^{-t^p(e^{-p\beta_0})} \right]^{e^{-px\beta_1}} = [S_0(t)]^{e^{-px\beta_1}} = [S_0(t)]^{e^{x\delta_1}} \quad (7.45)$$

kde β_0, β_1 jsou regresní koeficienty AFT modelu a δ_0, δ_1 jsou regresní koeficienty modelu proporcionálního rizika, kde $\delta = -p\beta$.

Funkci přežití 7.44 položíme rovno 0,5, vyřešíme ji pro proměnnou t a tím získáme opět medián přežití:

$$t_{50}(x, \beta, p) = [-\ln(0,5)]^{\frac{1}{p}} e^{\beta_0 + x\beta_1} \quad (7.46)$$

Poměr dob přežití pro medián vyjádříme následovně:

$$TR(x = 1, x = 0) = \frac{t_{50}(x = 1, \beta, p)}{t_{50}(x = 0, \beta, p)} = \frac{[-\ln(0,5)]^{\frac{1}{p}} e^{\beta_0 + \beta_1}}{[-\ln(0,5)]^{\frac{1}{p}} e^{\beta_0}} = e^{\beta_1} \quad (7.47)$$

Hazardní funkce ve tvaru AFT modelu:

$$\lambda(t, x, \beta, p) = \left(e^{-\beta_0 - x\beta_1} \right)^p p t^{p-1} = e^{-p\beta_0} p (te^{-x\beta_1}) \quad (7.48)$$

$$\lambda(t, x, \beta, p) = \lambda_0 (te^{-x\beta_1}) e^{-x\beta_1} \quad (7.49)$$

a zde hazardní funkce ve formě modelu proporcionálních rizik:

$$\lambda(t, x, \beta, p) = (e^{-\beta_0 - x\beta_1})^p p t^{p-1} = e^{-p\beta_0} p t^{p-1} e^{-px\beta_1} = \lambda_0(t) e^{-px\beta_1} \quad (7.50)$$

$$\lambda(t, x, \delta, p) = \lambda_0(t) e^{x\delta_1} \quad (7.51)$$

Poměr rizik pro vysvětlující proměnnou x :

$$HR(x = 1, x = 0) = \frac{(e^{-\beta_0 - \beta_1})^p p t^{p-1}}{(e^{-\beta_0})^p p t^{p-1}} = e^{-p\beta_1} = e^{\delta_1} \quad (7.52)$$

Log-normální regresní model

Budeme-li předpokládat, že náhodná veličina T pochází z log-normálního rozdělení $LN(\mu, \sigma)$, pak má chybová složka regresního modelu normální rozdělení $\sigma W \sim N(0, \sigma)$. Parametr μ vyjádříme jako lineární funkci proměnných: $\mu = x'\beta$. V případě jedné vysvětlující proměnné je $\mu = \beta_0 + x\beta_1$. Jelikož má hazardní funkce u log-normálního rozdělení specifický tvar, log-normální model nelze vyjádřit jako model proporcionálních rizik, ale pouze ve formě AFT modelu.

Funkce přežití log-normálního AFT modelu:

$$S(t, x, \beta, \sigma) = 1 - \phi\left(\frac{\ln(t) - (\beta_0 + x\beta_1)}{\sigma}\right) = 1 - \phi\left(\frac{\ln(te^{x\beta_1}) - \beta_0}{\sigma}\right) = S_0(te^{-x\beta_1}) \quad (7.53)$$

kde ϕ je distribuční funkce standardizovaného normálního rozdělení.

Medián přežití a poměr dob přežití pro medián vysvětlující proměnné x :

$$t_{50} = e^\mu = e^{\beta_0 + x\beta_1} \quad (7.54)$$

$$TR(x=1, x=0) = \frac{t_{50}(x=1, \beta)}{t_{50}(x=0, \beta)} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1}}{e^{\beta_0}} = e^{\beta_1} \quad (7.55)$$

Hazardní funkci vypočítáme jako poměr hustoty pravděpodobnosti a funkce přežití. Vliv vysvětlující proměnné odpovídá tomu, jak byl popsán u hazardní funkce AFT modelů.

Hazardní funkce log-normálního AFT modelu:

$$\lambda(t, x, \beta, \sigma) = [\lambda_0(te^{-x\beta_1})]e^{-x\beta_1} \quad (7.56)$$

Zobecněný gamma regresní model

Stejně jako u log-normálního regresního modelu, lze zobecněný gamma model vyjádřit pouze AFT modelem. Jeho vyjádření s jednou vysvětlující proměnnou x vypadá následovně:

$$\ln(T) = \beta_0 + x\beta_1 + \sigma W \quad (7.57)$$

kde W se řídí zobecněným rozdělením extrémních hodnot s parametrem k .

Předpokládejme, že náhodná veličina T pochází ze zobecněného gamma rozdělení pravděpodobnosti $\Gamma(\lambda, k, p)$, kde $\lambda = e^{(-\beta_0 - x\beta_1)}$ a parametr $p = 1/\sigma$.

Funkce přežití zobecněného gamma regresního modelu:

$$S(t) = \begin{cases} 1 - \gamma(k, u), & \kappa > 0 \\ \gamma(k, u), & \kappa < 0 \end{cases} \quad (7.58)$$

kde κ je parametr, pro něž platí, že $k = |\kappa|^{-2}$, $u = ke^{(|\kappa|z)}$, $z = \text{sign}(\kappa)[\ln(t) - \beta_0 - x\beta_1]/\sigma$ a γ je dolní neúplná gamma funkce.

Pro parametr $k \rightarrow \infty$ se zobecněné gamma rozdělení redukuje na dvouparametrické log-normální rozdělení $LN(\mu, \sigma)$, pro parametr μ platí: $\mu = -\ln(\lambda)$.

Funkce přežití $S(t)$ má pro $k = |\kappa|^{-2} \rightarrow \infty$, neboli $\kappa \rightarrow 0$, tvar funkce přežití log-normálního rozdělení:

$$S(t) = 1 - \phi(z) \quad (7.59)$$

Stejně jako u všech AFT regresních modelů, se dá vliv vysvětlující proměnné vyjádřit jako vztah funkce přežití pacientů s hodnotou vysvětlující proměnné x (např. $x = 1$) a základní funkce přežití pacientů s hodnotou proměnné $x = 0$ nebo pomocí TR .

Funkce přežití a TR je následující:

$$S(t, x, \beta) = S_0(te^{-x\beta_1}) \quad (7.60)$$

$$TR(x_1 = 1, x_2 = 0) = e^{\beta_1(x_1 - x_2)} = e^{\beta_1} \quad (7.61)$$

V závislosti na parametru κ , volíme mezi hustotou pravděpodobnosti log-normálního rozdělení pro $\kappa \rightarrow 0$ a hustotou zobecněného gamma rozdělení.

Ze všech výše zmíněných parametrických regresních modelů je zobecněný gamma AFT model nejsložitější. Tento model je závislý na třech parametrech a jeho hazardní funkce je velmi flexibilní. Zobecněný gamma regresní model je schopen popsat daný datový soubor nejpřesněji, jelikož exponenciální, Weibullovo i log-normální rozdělení jsou speciálními případy zobecněného gamma rozdělení.

[14]

8 Testy dobré shody

Je důležité zkontrolovat adekvátnost modelů, na nichž jsou založeny závěry. V této kapitole se budeme zabývat některými oficiálními testy dobré shody a testy pro výběr mezi modely.

Uvažujme náhodnou proměnnou X s distribuční funkcí $F(x)$. Budeme řešit nulovou hypotézu ve tvaru:

$$H_0 : F(x) = F_0(x) \quad (8.1)$$

kde $F_0(x)$ je specifikovaný příbuzný model. Obvykle bude $F_0(x)$ zahrnovat neznámé parametry, ale občas je zcela specifikován. Testy H_0 jsou často odkazovány na testy dobré shody. Někdy je vhodné rozlišovat dva typy testů. Ty, které jsou navrženy tak, aby byly účinné proti širokým třídám alternativ k dané $F_0(x)$, jsou často nazývány „souhrnné testy“. Druhý typ testů je účinný při odhalování některých specifických typů odchylek od $F_0(x)$, ty jsou označovány jako „směrové testy“. Známé obecné postupy testu dobré shody, jako Kolmogorovův-Smirnovův nebo Pearsonův χ^2 , často poskytují dostatečně dobré souhrnné testy. Na druhé straně, je obvykle možné najít testy s podstatně větší silou proti specifickým typům odchylek od daného modelu.

Následující kapitola uvede postupy, které jsou obecné v tom smyslu, že mohou být použity k testování v podstatě jakýchkoliv příbuzných modelů. Vezmeme v úvahu testy vhodné pro několik významných rozdělení, včetně exponenciálního, Weibullova a log-normálního rozdělení.

8.1 Některé obecné metody testování shody

Vezmeme v úvahu několik obecných metod testování hypotéz $H_0 : F(x) = F_0(x)$ jako v 8.1. Nejznámějšími postupy jsou pro ně klasické testy dobré shody na základě empirické distribuční funkce (EDF) pro spojitá nekategorizovaná data a Pearsonův χ^2 test nebo testy maximální věrohodnosti pro diskrétní nebo kategorizovaná data. Pokud je $F_0(x)$ zcela specifikovaná a data jsou necenzorovaná, pak testy jsou neparametrické a procentní body pro různé testové statistiky jsou obecně známé. Nicméně toto již není případ, kdy jsou data cenzorovaná nebo kdy $F_0(x)$ zahrnuje neznámé parametry. Nejprve se budeme zabývat testy s využitím spojitých dat a poté uvedeme testy s diskrétními daty.

8.1.1 Testy založené na empirické distribuční funkci (EDF)

Nechť X je náhodná proměnná se spojitou distribuční funkcí $F(x)$ a berme v úvahu hypotézu 8.1, že $F(x) = F_0(x)$, kde $F_0(x)$ je některá ze skupin distribučních funkcí. Nejprve budeme uvažovat případ, kdy jsou data necenzorovaná a $F_0(x)$ je zcela specifikovaná (tzn. neobsahuje žádné neznámé parametry). Vzhledem k náhodnému vzorku x_1, \dots, x_n z rozdělení pro X ,

$$\hat{F}_n(x) = \frac{\text{počet } x_i \leq x}{n}$$

je EDF pro vzorek. Mnoho statistik, které byly navrženy pro testování H_0 jsou založeny na pojmu měření „vzdálenosti“ mezi $\hat{F}_n(x)$ a $F_0(x)$. Jsou zde popsány tři statistiky a to:

1. Kolmogorovovy-Smirnovovy statistiky:

$$\begin{aligned} D_n^+ &= \sup_x [\hat{F}_n(x) - F_0(x)] \\ D_n^- &= \sup_x [F_0(x) - \hat{F}_n(x)] \\ D_n &= \sup_x |\hat{F}_n(x) - F_0(x)| = \max(D_n^+, D_n^-). \end{aligned} \quad (8.2)$$

2. Cramerova-von Misesova statistika:

$$W_n^2 = n \int_{-\infty}^{\infty} [\hat{F}_n(x) - F_0(x)]^2 dF_0(x). \quad (8.3)$$

3. Andersonova-Darlingova statistika:

$$A_n^2 = n \int_{-\infty}^{\infty} \frac{[\hat{F}_n(x) - F_0(x)]^2}{F_0(x) [1 - F_0(x)]} dF_0(x). \quad (8.4)$$

$\hat{F}_n(x)$ je EDF nespojitá v pořádkových statistikách $x_{(1)} < x_{(2)} < \dots < x_{(n)}$. Pro výpočetní účely jsou užitečné následující alternativní výrazy:

$$D_n^+ = \max_{1 \leq i \leq n} \left(\frac{i}{n} - F_0(x_{(i)}) \right) \quad D_n^- = \max_{1 \leq i \leq n} \left(F_0(x_{(i)}) - \frac{i-1}{n} \right) \quad (8.5)$$

$$W_n^2 = \sum_{i=1}^n \left(F_0(x_{(i)}) - \frac{i-0,5}{n} \right)^2 + \frac{1}{12n} \quad (8.6)$$

$$A_n^2 = - \sum_{i=1}^n \frac{2i-1}{n} \log[F_0(x_{(i)})] + \log[1 - F_0(x_{(n+1-i)})] - n. \quad (8.7)$$

EDF testy s cenzorovanými daty

Pokud jsou data cenzorovaná Typu II nebo Typu I, mohou být provedeny jednoduché modifikace na EDF statistice dobré shody a teorie se stává jen trochu složitější než ve stejné necenzorované situaci. S libovolným cenzorováním jsou věci více složitější, proto si tyto dvě situace uvedeme jednu po druhé.

Cenzorování Typu I nebo Typu II

Uvažujme případ, ve kterém je $F_0(x)$ zcela specifikované. Pokud jsou data cenzorovaná Typu II v $x_{(r)}$, r -tém nejmenším pozorování v náhodném souboru o rozsahu n , pak D_n , W_n^2 a A_n^2 můžeme modifikovat jako

$$\begin{aligned} D_{n,r} &= \sup_{-\infty < x \leq x_{(r)}} \left| \hat{F}_n(x) - F_0(x) \right| \\ W_{n,r}^2 &= n \int_{-\infty}^{x_{(r)}} \left[\hat{F}_n(x) - F_0(x) \right]^2 dF_0(x) \\ A_{n,r}^2 &= n \int_{-\infty}^{x_{(r)}} \frac{\left[\hat{F}_n(x) - F_0(x) \right]^2}{F_0(x) [1 - F_0(x)]} dF_0(x). \end{aligned} \quad (8.8)$$

Pro cenzorování Typu I v bodě L jsou statistiky definovány analogicky:

$$\begin{aligned} D_{n,p} &= \sup_{-\infty < x \leq L} \left| \hat{F}_n(x) - F_0(x) \right| \\ W_{n,p}^2 &= n \int_{-\infty}^L \left[\hat{F}_n(x) - F_0(x) \right]^2 dF_0(x) \\ A_{n,p}^2 &= n \int_{-\infty}^L \frac{\left[\hat{F}_n(x) - F_0(x) \right]^2}{F_0(x) [1 - F_0(x)]} dF_0(x). \end{aligned} \quad (8.9)$$

kde $p = F_0(L)$.

[18]

8.2 Kolmogorův–Smirnovův jednovýběrový test

Kolmogorov–Smirnovův test se používá k ověření hypotézy, zda pořízený výběr pochází z rozdělení se zadanou spojitou distribuční funkcí $F_0(x)$.

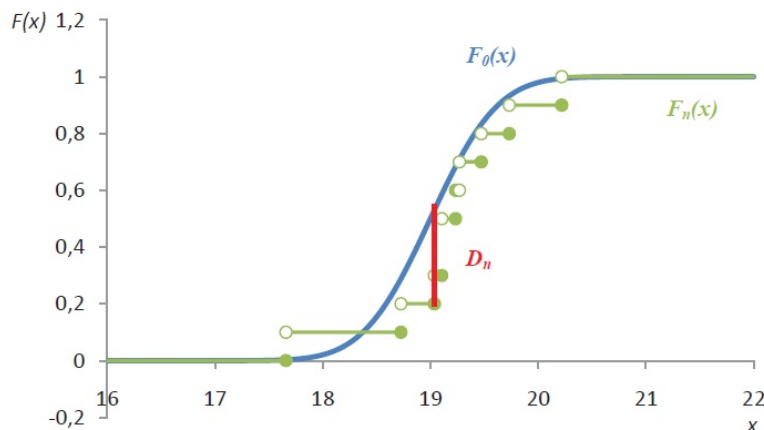
H_0 : Náhodný výběr **pochází** z rozdělení se spojitou distribuční funkcí $F_0(x)$.

H_A : Náhodný výběr **nepochází** z rozdělení se spojitou distribuční funkcí $F_0(x)$.

Mějme náhodný výběr X_1, \dots, X_n z rozdělení se spojitou distribuční funkcí. Necht' $X_{(1)} \leq X_{(2)} \leq \dots \leq X_{(n)}$ je tentýž náhodný výběr uspořádaný vzestupně podle velikosti. Empirická (výběrová) distribuční funkce $F_n(x)$ je pak dána vztahem

$$F_n(x) = \begin{cases} 0 & x < X_{(1)} \\ \frac{i}{n} & X_{(i)} \leq x \leq X_{(i+1)}, i = 1, \dots, n-1 \\ 1 & x \geq X_{(n)} \end{cases} \quad (8.10)$$

Jako testové kritérium použijeme statistiku D_n . Testová statistika D_n je definována jako maximální odchylka teoretické a empirické distribuční funkce (viz obr. 9.1).



Obrázek 4: Testová statistika Kolmogorov-Smirnovova testu [8]

$$D_n = \max |F_n(x) - F_0(x)| = \max(D_1^*, D_2^*, \dots, D_n^*), \quad (8.11)$$

kde

$$D_i^* = \max \left\{ \left| \frac{i-1}{n} - F_0(x_i) \right|, \left| \frac{i}{n} - F_0(x_i) \right| \right\} \text{ pro } i = 1, 2, \dots, n.$$

Nulovou hypotézu zamítáme, pokud pozorovaná hodnota testové statistiky D_n překročí kritickou hodnotu $D_{n(\alpha)}$. Je-li n malé, používáme speciální tabulky kritických hodnot $D_{n(\alpha)}$. Při velkých hodnotách n se kritické hodnoty $D_{n(\alpha)}$ aproximují pomocí vztahu

$$D_{n(\alpha)} \cong \sqrt{\frac{1}{2n} \ln \frac{2}{\alpha}}. \quad (8.12)$$

Je třeba zdůraznit, že nulová hypotéza H_0 musí distribuční funkci $F(x)$ určovat jednoznačně, včetně jejích případných parametrů. Říkáme, že distribuční funkce $F(x)$ musí být **úplně specifikována**. Kolmogorov-Smirnovův test tedy lze použít například k ověření, zda výběr pochází z rovnoměrného rozdělení $R(0; 1)$, což se hodí například při testování generátorů náhodných čísel. Pokud však parametry distribuční funkce odhadujeme

z výběru (testujeme-li například, zda výběr pochází z Weibullova rozdělení), změní se rozdělení testové statistiky D_n . [8]

Pro náhodné cenzorování pak Kolmogorov-Smirnovův test (který je použit softwarem v praktické části) ve výpočtu pro distribuční funkci $F_n(x)$ využívá místo funkce $\frac{i}{n}$ následující vztah:

$$F_n(x) = \begin{cases} 0 & x < X_{(1)} \\ 1 - \prod_{j \in S, x_j \leq x} \left(\frac{n-j}{n-j+1} \right) & X_{(i)} \leq x \leq X_{(i+1)}, i = 1, \dots, n-1 \\ 1 & x \geq X_{(n)} \end{cases} \quad (8.13)$$

kde S je množina všech necenzorovaných pozorování. Žádná z jiných statistik s tímto případem nepočítá. Pro cenzorování Typu I a Typu II jsou hodnoty z výběrového souboru necenzorovaných dat převedeny na kompletní výběrový soubor přes necenzorovanou oblast modifikací kumulativní distribuční funkce podle vzorce:

$$\hat{F}^*(X_i) = \frac{\hat{F}(X_i) - A}{B - A} \quad (8.14)$$

Pro cenzorování Typu I je A distribuční funkce vyhodnocena na dolní cenzorované hodnotě (pokud existuje), zatímco B je distribuční funkce vyhodnocena na horní cenzorované hodnotě (pokud existuje).

Pro cenzorování Typu II je A ta část pozorování, která je cenzorována zleva a B je ta část pozorování, která je cenzorována zprava.

[49]

8.3 Testy shody pro specifická rozdělení

V této kapitole jsou uvažovány testy shody pro několik nejdůležitějších modelů rozdělení doby přežití. Grafické metody jsou při posuzování modelů neocenitelné. Budeme uvažovat pouze formální testy shody. Exponenciální, extrémní hodnoty a normální rozdělení, všechny zahrnují parametry polohy a měřítka. Budeme zkoumat testy shody, které jsou vhodné pro ně, pro Weibullovo i log-normální rozdělení. Dále se zabýváme testy pro tyto a další modely.

8.3.1 Testy shody pro exponenciální rozdělení

V testování dobré shody lze rozlišovat mezi testy, které jsou určeny k nalezení konkrétních typů odchylek od předpokládaného modelu a testy navrženými pouze s ohledem na širokou škálu alternativ. Pro exponenciální rozdělení budeme uvažovat tři typy postupů. První zahrnuje vkládání exponenciálního rozdělení do obecnějšího parametrického modelu, jako je Weibullův nebo gamma model. Tyto testy jsou obecně účinné při odhalování

odchylky od exponenciality v rámci obecnějšího modelu, ale nemusí být efektivní při odhalování dalších typů odchylek. Uvažujeme také test exponenciality, který je silný proti široké škále alternativ, zejména rozdělení s monotónními hazardními funkcemi.

Testy založené na specifických parametrických modelech

Uvažujme testy shody pro jednoparametrické exponenciální rozdělení, v takovém případě je nulová hypotéza taková, že funkce přežití je exponenciální,

$$H_0 : S(t) = e^{-t/\theta} \quad t > 0 \quad (8.15)$$

kde $\theta > 0$ je neznámý parametr. Jeden ze způsobů jak testovat H_0 je zahrnout exponenciální model do skupiny parametrických modelů se dvěma nebo více parametry. H_0 může být tedy testována jako parametrická hypotéza. Dva nejvýznamnější testy tohoto druhu jsou takové, kdy je exponenciální rozdělení vloženo do Weibullova rozdělení nebo gamma rozdělení.

Testy tohoto druhu jsou účinné při odhalování odchylek od exponenciality v rámci předpokládané skupiny modelů. Tyto postupy mají tu výhodu, že zpracování libovolně cenzorovaných dat lze provést relativně snadno. Na druhou stranu, testy, které jsou efektivní proti širší škále alternativ jsou často vyžadovány, neboť může být nemožné přesně určit alternativy.

Test účinný proti alternativám monotónní hazardní funkce

Pro exponenciální rozdělení bylo navrženo široké spektrum testů shody. Mnoho odkazů je uvedeno v [32] a [33]. V [34] a [35] najdeme reference na mnoho dalších testů. Spousta testů je silná proti alternativám, které mají rostoucí nebo klesající hazardní funkce. Níže uvedeme pouze jeden test. Tento test je silný proti zmíněným alternativám a dokáže zpracovat cenzorovaná data Typu II. Test je také odolný vůči zaokrouhlování a zaznamenávání chyb, což jiné testy nejsou. Nelze tvrdit, že je test v nějakém smyslu nejlepší, ale má požadované vlastnosti a je účinný v mnoha situacích. Další testy s podobnými vlastnostmi mohou být nalezeny např. v [35]

Test, dále jen test G , je založen na tzv. Gini statistice. Uvažujme náhodný soubor t_1, \dots, t_n velikosti n . Statistika navržená Gailem a Gastwirthem pro testování 8.15 je

$$G_n = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |t_i - t_j| / 2n(n-1)t.$$

Alternativní výraz, který je vhodný pro výpočet a pro pozdější zobecnění na případ cenzorování Typu II, používá zmenšené rozestupy

$$W_i = (n - i + 1)(t_{(i)} - t_{(i-1)}) \quad i = 1, \dots, n$$

kde $t_{(0)} = 0$ a $t_{(1)} \leq \dots \leq t_{(n)}$ jsou uspořádaná pozorování. Je snadné ukázat, že

$$G_n = \left(\sum_{i=1}^{n-1} i W_{i+1} \right) / (n-1) \sum_{i=1}^n W_i. \quad (8.16)$$

G_n nabývá hodnot mezi 0 a 1, hodnoty blízké 0 nebo 1 poskytují důkaz proti exponencialitě. Podle nulové hypotézy 8.15 W_i/θ ($i = 1, \dots, n$) jsou nezávislé a mají exponenciální rozdělení.

G test je snadno modifikovaný k zpracování cenzorovaných dat Typu II. Pokud jsou v náhodném souboru rozsahu n sledovány pouze $t_{(1)} \leq \dots \leq t_{(r)}$, definujme W_i stejně jako předtím a uvažujme

$$G_{r,n} = \left(\sum_{i=1}^{r-1} i W_{i+1} \right) / (r-1) \sum_{i=1}^r W_i. \quad (8.17)$$

Hodnoty $G_{r,n}$ blízké 0 nebo 1 poskytují důkaz proti exponencialitě. V podstatě, protože jsou W_i/θ ($i = 1, \dots, r$) nezávislé a mají exponenciální rozdělení, je zřejmé, že rozdělení $G_{r,n}$ je totožné s G_r . V důsledku toho se nemusí cenzorovaným datům Typu II přizpůsobovat žádné nové tabulky nebo výsledky.

G test je silný proti alternativám rostoucích nebo klesajících hazardních funkcí. Hodnoty G_n blízké 0 naznačují klesající hazardní funkci a hodnoty blízké k 1 naznačují rostoucí hazardní funkci. Gail a Gastwirth v [36] zkoumají sílu testu proti určitým alternativním modelům. Také ukazují, že asymptotická relativní účinnost testu je poměrně vysoká v zjišťování gamma a Weibullovy odchylky od exponenciality.

8.3.2 Testy shody pro Weibullovo rozdělení nebo extrémní hodnotu rozdělení

Ačkoli Weibullův model je důležitý, nebylo věnováno dostatek práce pro jeho testy dobré shody nebo pro ekvivalentní rozdělení extrémní hodnoty. Uvažujme testování, kde X má funkci přežití extrémních hodnot tvaru

$$S(x) = e^{(-e^{(x-\mu)/\sigma})} \quad -\infty < x < \infty$$

nebo ekvivalentně, kde hustota pravděpodobnosti X je

$$f(x) = \frac{1}{\sigma} e^{[(x-\mu)/\sigma - e^{(x-\mu)/\sigma}]}. \quad (8.18)$$

Budou zde zmíněny čtyři testy: první je parametrický test modelu extrémní hodnoty v rámci tříparametrické log-gamma skupiny modelů, druhý a třetí jsou testy podle [37] a [38] a čtvrtý je Cramer-von Mises test.

Parametrický test založený na log-gamma modelu

Pomocí dat logaritmické doby přežití a rozdělení extrémní hodnoty je získán užitečný test vložení 8.18 do tříparametrického log-gamma modelu. Hustota pravděpodobnosti X pro nejobecnější model je

$$\frac{|\lambda|(\lambda^{-2})^{\lambda^{-2}}}{\sigma \Gamma(\lambda^{-2})} e^{\left(\lambda^{-1} \frac{x-\mu}{\sigma} - \lambda^{-2} e^{\lambda(x-\mu)/\sigma} \right)} \quad -\infty < \lambda < \infty \quad \lambda \neq 0$$

$$\frac{1}{(2\pi)^{1/2}\sigma} e^{\left(\frac{-(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)} \quad \lambda = 0. \quad (8.19)$$

Test modelu extrémní hodnoty se získá testováním, že $\lambda = 1$. Výhodou tohoto testu je schopnost zpracovat libovolně cenzorovaná data. Nevýhodou je, že test nemusí být účinný pro detekci odchylek od modelu extrémní hodnoty, který nemůže být aproximován členy z 8.19.

Test Mann-Scheuer-Fertig a Tiku test

V [37] je představen test Weibullova dvouparametrického rozdělení nebo rozdělení extrémní hodnoty, který se umí přizpůsobit cenzorovaným datům Typu II a zdá se, že je silný proti některým typům alternativ. Necht' $Z_{(i)}$ představuje i -tou pořádkovou statistiku v náhodném souboru o velikosti n z rozdělení extrémní hodnoty. Necht' $X_{(1)} \leq \dots \leq X_{(r)}$ je r nejmenších pozorování v náhodném souboru o velikosti n z pozorovaného rozdělení a definujme normované rozestupy

$$l_i = \frac{X_{(i+1)} - X_{(i)}}{E(Z_{(i+1)} - Z_{(i)})} \quad i = 1, \dots, r-1. \quad (8.20)$$

Statistika navržená pro testování, že rozdělení je rozdělením extrémní hodnoty, je

$$M = \left\lfloor \frac{r}{2} \right\rfloor \sum_{i=\lfloor r/2 \rfloor + 1}^{r-1} l_i / \left\lceil \frac{r-1}{2} \right\rceil \sum_{i=1}^{\lfloor r/2 \rfloor} l_i \quad (8.21)$$

kde $[m]$ označuje největší celé číslo, které je menší nebo rovno m . Velké hodnoty M poskytují důkaz proti modelu extrémní hodnoty.

Je zřejmé, že M je neparametrické podle hypotézy H_0 a že výchozí rozdělení je rozdělení extrémní hodnoty. V [37] jsou navrženy procentní body pro M nalezené metodou Monte Carlo pro soubory s velikostí n v rozmezí od 3 do 25. Nicméně, [37] také bere na vědomí, že podle H_0 jsou l_i velmi blízko, aby se staly nezávislými exponenciálními náhodnými proměnnými. Proto rozdělení M podle H_0 je úzce aproximováno rozdělením F jako

$$M \sim F_{(2[(r-1)/2], 2[r/2])}. \quad (8.22)$$

Tato aproximace je celkem přesná, zejména pro $n \geq 20$. Pro malé n je možné použít tabulky v [37] nebo [39].

Test M vyžaduje očekávanou hodnotu extrémní hodnoty pořádkových statistik nebo jejich následné rozdíly. V [37] je tabulováno $E(Z_{(i+1)} - Z_{(i)})$ pro soubory s velikostí n od 3 do 25. Případně se můžeme podívat na tabulky $E(Z_{(i)})$ dané Whitem [40] [41]. Ve skutečnosti je pro většinu situací aproximace od Bloma [42] dostatečně přesná, abychom se vyhnuli potřebě použití tabulek

$$E(Z_{(i)}) \doteq \log \left[-\log \left(1 - \frac{i-0,5}{n+0,25} \right) \right] \quad (8.23)$$

a je dostatečně přesná i pro $n = 10$.

Modifikovaný M test byl uveden v [43] jako

$$M' = \frac{m}{r-1-m} \sum_{i=m+1}^{r-1} l_i / \sum_{i=1}^m l_i$$

kde $1 \leq m < r-1$. Ukazují, že bylo dosaženo určitého zvýšení síly oproti log tříparametrickým Weibullovým alternativám a to zvolením m , které je přibližně rovno $r/3$. V rámci H_0 je M' přibližně $F_{(2(r-1-m), 2m)}$. Mann a Fertig také ukazují, jak použít M' k získání mezí spolehlivosti pro hraniční parametr v tříparametrickém Weibullovém rozdělení.

Tiku a Singh v [44] aplikují výsledky z [38] k navržení testu pro model extrémní hodnoty, který je mírně podobný testu Manna-Scheuera-Fertiga. Jejich testová statistika je

$$Z^* = \left(2 \sum_{i=1}^{r-2} (r-i-1) l_i \right) / (r-2) \sum_{i=1}^{r-1} l_i. \quad (8.24)$$

Velké nebo malé hodnoty Z^* poskytují důkaz proti modelu extrémní hodnoty. Necht' čitatel a jmenovatel ze Z^* je D_1 a D_2 a definujeme

$$V = \frac{Var(D_1)}{E(D_1)^2} + \frac{Var(D_2)}{E(D_2)^2} - \frac{2Cov(D_1, D_2)}{E(D_1)E(D_2)}. \quad (8.25)$$

Tiku a Singh ukazují, že aproximace $Z^* \sim N(1, V)$ pro $n \geq 20$ poskytuje velmi dobrou aproximaci pro nulové Z^* . Pro výpočet V požadujeme střední hodnoty, rozptyly a kovariance extrémní hodnoty pořádkové statistiky. Pro $n \geq 25$ nejsou rozptyly a kovariance snadno dostupné.

Tiku a Singh diskutují výsledky studie, která ukazuje, že jejich test je v určitých situacích o něco silnější než M test. Vystupuje také dobře ve srovnání s EDF testy, které jsou popsány v následující části.

Testy založené na EDF

Pro úplné vzorky x_1, \dots, x_n z rozdělení extrémní hodnoty použil Stephens v [45] metody Monte Carlo k určení přibližných procentních bodů statistiky Cramera-von Misesa, které jsou dané 8.6 a 8.7, přičemž $F_0(x)$ je nahrazena

$$\hat{F}_0(x) = 1 - e^{(-e^{(x-\hat{\mu})/\hat{\sigma}})}$$

kde $\hat{\mu}$ a $\hat{\sigma}$ jsou maximální věrohodnostní odhady μ a σ .

V [46] studovali testy W_n^2 a A_n^2 , které spolu s Kolmogorovým-Smirnovovým testem získali vložím $\hat{\mu}$ a $\hat{\sigma}$ do 8.5. Poskytují procentní body odhadnuté metodami Monte Carlo pro soubory s velikostí v rozmezí $n = 10$ až $n = 40$.

EDF testy nebyly rozšířeny na cenzorovaná data Typu II, i když asymptotické rozdělení statistik na základě 8.8 s $\hat{\mu}$ a $\hat{\sigma}$, které odhadují μ a σ , by mohly být vypočtené z výsledků uvedených v [47].

[18]

9 Praktická část

V této části budou vyhodnoceny výsledky pomocí neparametrických a parametrických metod. Byla využita data více než 500 pacientů, získána z Fakultní nemocnice v Ostravě-Porubě z onkologického oddělení. Musíme mít však na paměti, že studie nebyla randomizována, jelikož lékaři své pacienty nezařazovali do skupin náhodně, ale podle stádia onemocnění. Mnohem objektivnější výsledky by byly, pokud by se pacienti od začátku studie rozdělovali náhodně do skupin, které by následně podstupovaly různé operace a lékařskou péči. Právě tohle by do budoucna mohlo být tématem další práce.

9.1 Použitý software

Pro tuto diplomovou práci jsem se rozhodla použít dva statistické softwary Statgraphics Centurion XV a SPSS 18.0, díky kterým jsem získala parametry pro jednotlivé skupiny pacientů a následně vykreslila Kaplan-Meierovy křivky přežití. Pomocí MS Excel 2007 jsem parametry z výše zmíněných statistických softwarů použila pro výpočet funkcí přežití a následného vykreslení křivek přežití jak pro parametrické, tak neparametrické metody.

Dále byl použit Matlab R2010a a internetový Wolfram Alpha, díky kterým jsem spočítala jednotlivé střední doby přežití, pomocí kterých jsem mohla dále porovnávat tyto parametry a zjišťovat vhodnost jednotlivých metod. Jednotlivé výpočty jsou dále uvedeny v přílohách [I],[II] a [III].

9.2 Neparametrické metody

Nejprve se zaměříme na neparametrické metody Kaplan-Meiera a Life-table. Srovnáme několik skupin pacientů a zjistíme, zda se statisticky významně liší. U Kaplan-Meiera k tomu použijeme Log Rank (Mantel-Coxův) test a Breslowův (Wilcoxonův) test, u Life-table využijeme test Wilcoxonův (Gehanův) test. Všechny testy nám podle výpočtu p-value potvrdí, případně vyvrátí, naši nulovou hypotézu, která tvrdí, že mezi skupinami **není** významný statistický rozdíl.

Následující tabulky a grafy pochází ze softwaru SPSS.

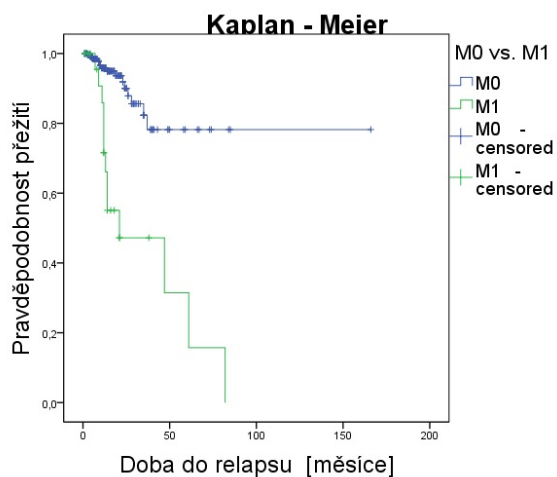
Nejprve porovnáme skupiny M0 a M1 (viz tab. 3), zjistíme celkový počet pacientů v jednotlivých skupinách, počet cenzorovaných dat a jejich střední hodnoty.

Tabulka 3: Tabulky pro srovnání skupiny M0 a M1

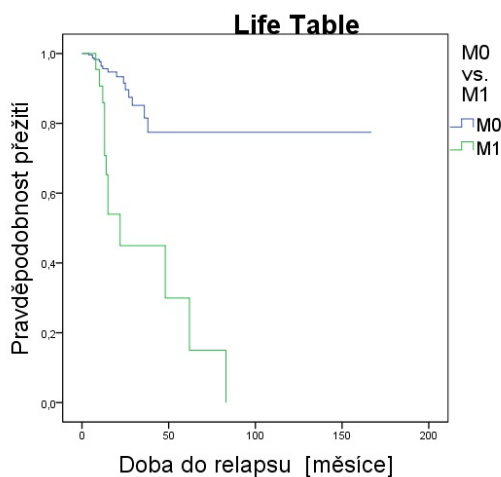
Kaplan-Meier: Tabulka shrnutí dat				
M0 vs. M1	Celkové N	N v události	Cenzorováno	
			N	Procenta
M0	290	16	274	94,5%
M1	26	13	13	50,0%
Celkově	316	29	287	90,8%

Kaplan-Meier: Střední hodnoty pro dobu přežití			
M0 vs. M1	Střední hodnota		
	Odhad	95% interval spolehlivosti	
		Dolní mez	Horní mez
M0	135,2	118,2	152,3
M1	36,8	22,2	51,4
Celkově	102,2	73,4	131,0

Z následujících grafů (viz grafy 5 a 6) vidíme, že křivka pro skupinu M1 leží celá pod křivkou skupiny M0, proto lze tvrdit, že skupiny se velmi významně liší. Tabulka 4 ukazuje hodnoty MST a SE pro jednotlivé skupiny.



Obrázek 5: Kaplan-Meier M0 vs. M1



Obrázek 6: Life-Table M0 vs. M1

Tabulka 4: Tabulka hodnot MST a SE pro skupiny M0 a M1

	Skupina M0	Skupina M1
MST	135,2	36,8
SE	15,6	6,9

Tabulky 5 s testy rovnosti nám potvrzují to, že se výše uvedené křivky významně statisticky odlišují.

Tabulka 5: Tabulky pro testy rovnosti mezi skupinami M0 a M1

Kaplan-Meier: Celkové srovnání			
	Chi/Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	32,0	1	0,0
Breslow (Generalized Wilcoxon)	20,7	1	0,0

Life-table: Celkové srovnání		
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
24,0	1	0,0

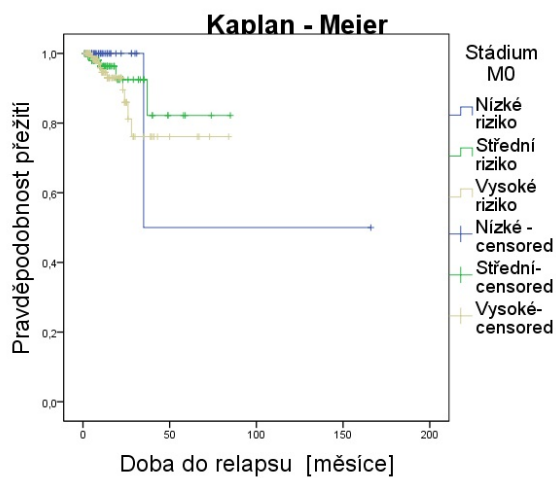
Dále se podíváme na srovnání tří stádií skupiny M0. V tabulkách 6 opět najdeme shrnuté informace z použitých dat.

Tabulka 6: Tabulky pro srovnání stádií u skupiny M0

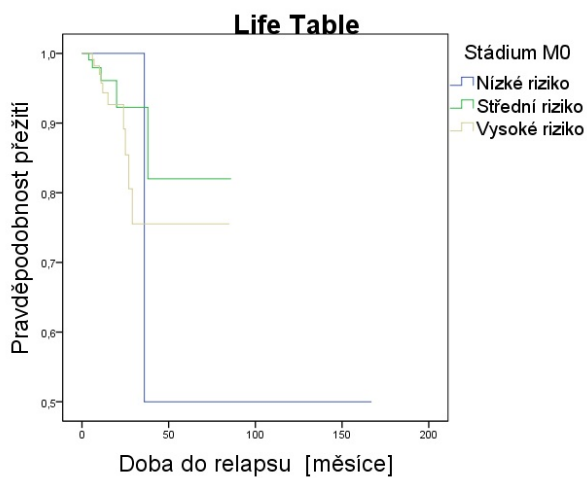
Kaplan-Meier: Tabulka shrnutí dat				
Stádium M0	Celkové N	N v události	Cenzorováno	
			N	Procenta
Nízké riziko	38	1	37	97,4%
Střední riziko	108	5	103	95,4%
Vysoké riziko	144	10	134	93,1%
Celkově	290	16	274	94,5%

Kaplan-Meier: Střední hodnoty pro dobu přežití			
Stádium M0	Střední hodnota		
	Odhad	95% interval spolehlivosti	
		Dolní mez	Horní mez
Nízké riziko	100,5	9,7	191,3
Střední riziko	74,7	64,1	85,2
Vysoké riziko	68,9	59,4	78,5
Celkově	135,2	118,2	152,3

Podle daných grafů (viz grafy 7 a 8) a níže uvedených tabulek (viz tab. 8) s testy, nezamítáme zde nulovou hypotézu a proto nemůžeme tvrdit, že se skupiny pacientů v různých stádiích skupiny M0 od sebe významně statisticky liší. Tabulka 7 ukazuje hodnoty MST a SE pro jednotlivá stadia skupiny M0.



Obrázek 7: Kaplan-Meier stádía M0



Obrázek 8: Life-Table stádía M0

Tabulka 7: Tabulka hodnot MST a SE pro stádía skupiny M0

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
MST	100,5	74,7	68,9
SE	46,3	6,4	7,0

Tabulka 8: Tabulky pro testy rovnosti mezi stádii skupiny M0

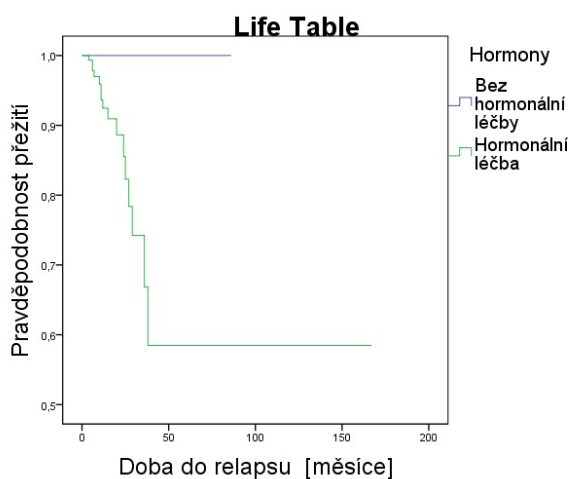
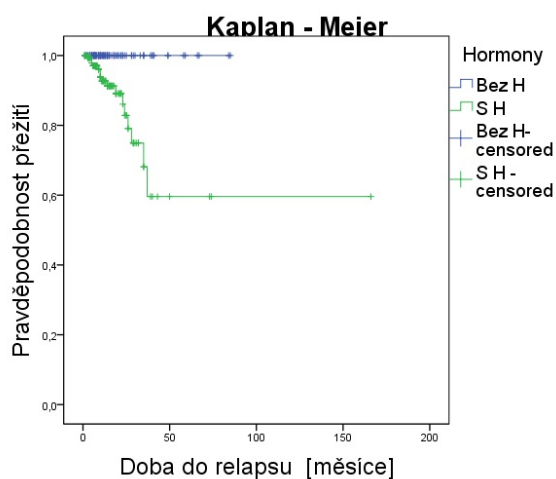
Kaplan-Meier: Celkové srovnání			
	Chi/Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,2	2	0,5
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,3	2	0,5

Life-table: Celkové srovnání		
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
1,3	2	0,5

V dalším srovnání porovnáme skupiny pacientů, kteří podstoupili hormonální léčbu s těmi, kteří ji nepodstoupili. Tabulka 9 z SPSS nám opět shrne jednotlivé údaje a tabulka 10 ukazuje hodnoty MST a SE pro jednotlivé skupiny.

Tabulka 9: Tabulka pro srovnání pacientů bez a s hormonální léčbou

Kaplan-Meier: Tabulka shrnutí dat				
Hormony	Celkové N	N v události	Cenzorováno	
			N	Procenta
Bez hormonů	129	0	129	100,0%
S Hormony	161	16	145	90,1%
Celkově	290	16	274	94,5%



Obrázek 9: Kaplan-Meier hormonální léčba Obrázek 10: Life-Table hormonální léčba

Tabulka 10: Tabulka hodnot MST a SE pro hormonální léčbu a bez ní

	Bez hormonální léčby	S hormonální léčbou
MST	85	109,3
SE	0	18,9

Zde vidíme (viz grafy 9 a 10), že pacienti, kteří podstoupili hormonální léčbu, jsou na tom s přežíváním mnohem hůř, než pacienti, kteří tuto léčbu nepodstupují. Samozřejmě musíme zohledňovat to, že hormonální léčbou projdou spíše ti pacienti, kteří jsou na tom zdravotně hůř. Ti, kteří tuto léčbu nepotřebují, jsou na tom zdravotně mnohem lépe a léčba hormony u nich není nutná.

To, že zamítáme nulovou hypotézu, nám potvrzují i následující testy pro Kaplan-Meierovu křivku a Life-table křivku přežití (viz tab. 11). Můžeme tedy říct, že se tyto skupiny od sebe statisticky liší.

Tabulka 11: Tabulky pro testy rovnosti mezi skupinami s hormonální léčbou a bez ní

Kaplan-Meier: Celkové srovnání			
	Chi/Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,9	1	0,0
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,9	1	0,0

Life-table: Celkové srovnání		
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
8,9	1	0,0

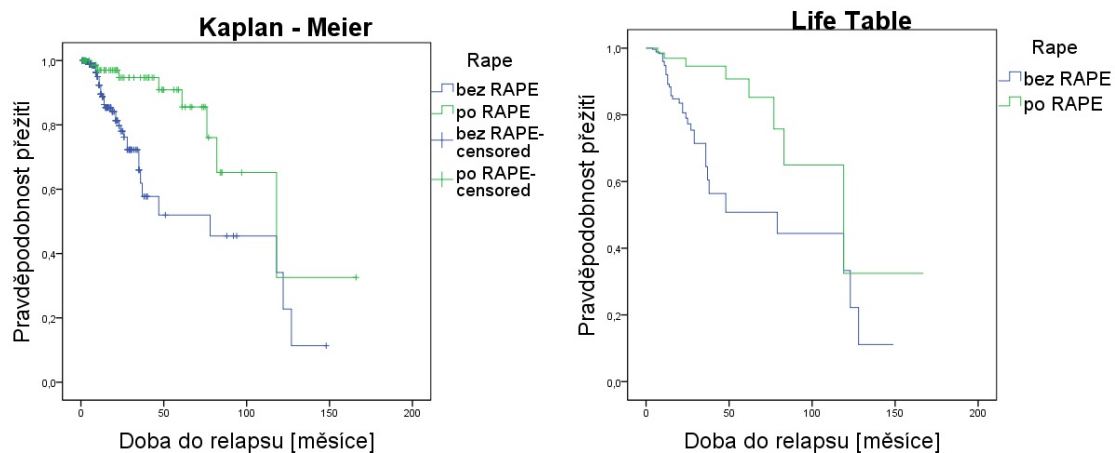
V neposlední řadě porovnáme pacienty, kteří podstoupili operaci vyjmutí prostaty (RAPE) s těmi, kteří ji nepodstoupili. Následují tabulky se shrnutými daty (viz tab. 12).

Tabulka 12: Tabulka pro srovnání pacientů bez RAPE a po RAPE

Kaplan-Meier: Tabulka shrnutí dat				
RAPE	Celkové N	N v události	Cenzorováno	
			N	Procenta
bez RAPE	310	40	270	87,1%
po RAPE	77	8	69	89,6%
Celkově	387	48	339	87,6%

Kaplan-Meier: Střední hodnoty pro dobu přežití			
RAPE	Střední hodnota		
	Odhad	95% interval spolehlivosti	
		Dolní mez	Horní mez
bez RAPE	76,3	59,2	93,4
po RAPE	114,5	85,8	143,3
Celkově	93,6	78,3	108,8

Následující grafy (viz grafy 11 a 12) zobrazují křivky přežití pro pacienty po RAPE a bez RAPE. Vidíme, že prakticky celá modrá křivka znázorňující pacienty bez operace vyjmutí prostaty, leží pod druhou křivkou. Tato křivka zobrazuje pacienty, kteří tuto operaci podstoupili. Proto již z grafu lze říct, že se křivky jistě liší, což nám taky potvrzují následné tabulky s testy (viz tab. 14) a tabulka 13 obsahuje hodnoty MST a SE pro jednotlivé skupiny pacientů bez RAPE a po RAPE.



Obrázek 11: Kaplan Meier pacienti s RAPE vs. bez RAPE
Obrázek 12: Life-Table pacienti s RAPE vs. bez RAPE

Tabulka 13: Tabulka hodnot MST a SE pro skupiny bez RAPE a po RAPE

	Bez RAPE	Po RAPE
MST	76,3	114,5
SE	11,8	15,9

Tabulka 14: Tabulky pro testy rovnosti pro pacienty bez RAPE a po RAPE

Kaplan-Meier: Celkové srovnání			
	Chi/Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,0	1	0,0
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,5	1	0,0

Life-table: Celkové srovnání		
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
9,2	1	0,0

9.3 Parametrické metody

V této kapitole budeme používat parametrické metody pro zjištění hodnot křivek přežití a následně výsledky porovnáme s výše použitými neparametrickými metodami.

Budeme s Kaplan-Meierovými křivkami porovnávat Exponenciální a Weibullovo rozdělení, kde potřebujeme dva parametry měřítka (eta) a tvaru (beta). Pomocí softwaru Statgraphics otestujeme data modifikovaným Kolmogorov-Smirnovovým testem, dále si zjistíme výše zmíněné parametry a následně dopočítáme pomocí Matlabu (případně pomocí WolframAlpha) hodnotu MST (Mean Survival Time) pro každou skupinu pacientů. Výsledné grafy jsou získány pomocí Excelu, díky kterému byly spočítány funkce přežití pro každou křivku.

Začneme se skupinami M0 a M1. V tabulce 15 vidíme, že hodnoty p-value jsou u obou rozdělení a obou skupin pacientů $> 0,05$, proto jsou data z těchto rozdělení a výsledky budou vypovídající. Dále v tabulce 16 jsou hodnoty parametrů pro výpočet Střední doby přežití (MST) Weibullova rozdělení, které následně můžeme porovnat s hodnotou Střední doby přežití pro Kaplan-Meiera, kterou nám spočítal Statgraphics.

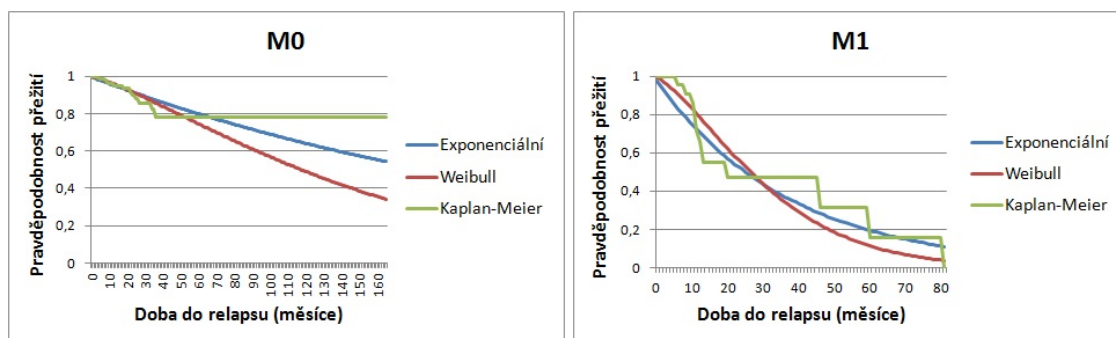
Tabulka 15: Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro skupiny M0 a M1

	M0	M1
p-value Exponenciálního rozdělení	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$
p-value Weibullova rozdělení	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$

Tabulka 16: Weibullovo rozdělení pro skupiny M0 a M1

	M0	M1
param. měřítka	157,2	35,3
param. tvaru	1,3	1,4
T_k	166	82
MST-Weibull	109,3	31,5
MST-Kaplan Meier	135,2	36,8

Následují grafy (viz grafy 13 a 14), kde vidíme, že křivky pro Kaplan-Meiera a Weibullovo rozdělení u skupiny M0 mají zpočátku stejný průběh, ale postupně se rozcházejí, i když hodnoty Střední doby přežití z výše zmíněných tabulek se příliš neliší, přesto nemůžeme říct, že by Weibullova křivka mohla být vhodná pro popis onkologických dat, jelikož křivky obsahují „schody“ představující sledovanou událost a tím se křivka vychyluje od křivek z parametrického rozdělení.



Obrázek 13: Porovnání křivek skupiny M0 Obrázek 14: Porovnání křivek skupiny M1

Dále se podíváme na skupiny pacientů podle stádia rizik skupiny M0. Tabulka 17 obsahuje výsledky modifikovaného Kolmogorov-Smirnovova testu, které nám říkají, že u nízkého a středního stádia nejsou data z uvedených rozdělení, tudíž hodnoty MST (viz tab. 18) a ani následné grafy nemají vypovídající hodnotu. Naopak u skupiny s vysokým stádiem rizika již hodnota p-value je vyšší než 0,05, a proto na hladině významnosti 0,05 lze data považovat za výběr z testovaných rozdělení.

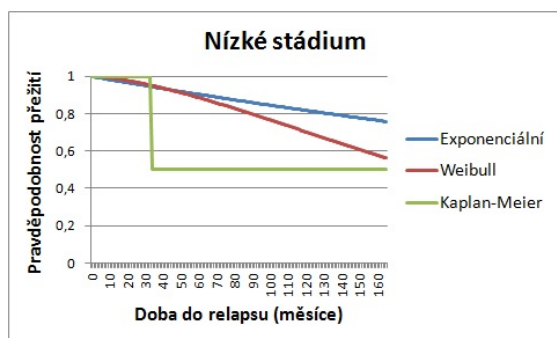
Tabulka 17: Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro stádia skupiny M0

	Nízké	Střední	Vysoké
p-value Exponenciálního rozdělení	< 0,01	< 0,01	$\geq 0,1$
p-value Weibullova rozdělení	< 0,01	< 0,01	$\geq 0,1$

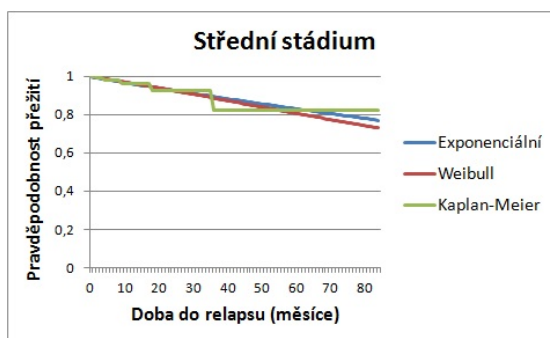
Tabulka 18: Weibullovo rozdělení pro stádia skupiny M0

	Nízké	Střední	Vysoké
param. měřítka	236,1	231,9	109,1
param. tvaru	1,6	1,1	1,4
T_k	166	85	84
MST-Weibull	134,4	73,7	64,6
MST-Kaplan Meier	100,5	74,7	68,9

V grafech pro porovnání stádií skupiny M0 (viz grafy 15, 16 a 17) vidíme již to, co nám potvrdily předchozí tabulky. U nízkého a středního stádia musíme zohlednit, že použitá data nelze na hladině významnosti 0,05 považovat za výběr z testovaných rozdělení. Na grafech pro nízké a střední stádia, lze vidět, že sledovaných událostí, které u Kaplan-Meierových křivek vytváří jednotlivé „schody“, je zde velmi málo a pravděpodobně i právě proto, vyšly modifikované Kolmogorovovy-Smirnovovy testy negativně, i přesto, že co se hodnot MST týče, tak u středního rizika jsou tyto hodnoty pro Kaplan-Meiera a Weibulla srovnatelné.

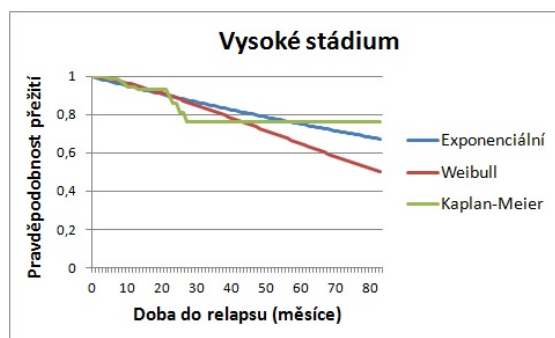


Obrázek 15: Porovnání křivek nízkého rizika



Obrázek 16: Porovnání křivek středního rizika

Naproti tomu u vysokého stádia již lze jednotlivé křivky objektivně vyhodnotit, jelikož zde jsou data ze sledovaných rozdělí. I u této skupiny, z výše uvedené tabulky pro hodnoty MST, vidíme, že MST je u Kaplan-Meiera a Weibulla srovnatelné. Přesto ke konci sledování, kdy již nenastaly sledované události, udává Kaplan-Meier jiný průběh oproti dvěma zbývajícím křivkám.



Obrázek 17: Porovnání křivek vysokého rizika

Křivky pro parametrické rozdělení jsou hladké, proto není snadné kompletně kopírovat průběh křivky Kaplan-Meiera, která má schodovitý tvar a stačí jeden sebemenší výkyv a parametrické rozdělení už tento rozdíl nedokážou napodobit.

Výsledky pro skupiny pacientů bez hormonální léčby a s hormonální léčbou taky nejsou příliš ideální. V tabulce 19 opět vidíme výsledky hodnot p -value, které nám ukazují, že data pro skupiny pacientů bez hormonální léčby nejsou z vybraných rozdělí.

Tabulka 20 pro hodnoty MST také ukazuje, že u pacientů, kteří hormonální léčbu nepodstoupili jsou hodnoty u Weibullova rozdělení a Kaplan-Meiera velmi rozdílné, což je při pohledu na konstantní Kaplan-Meierovu křivku zřejmé. Pacienti, kteří hormonální léčbu podstoupili, již tuto hodnotu mají více podobnou, i když opět kvůli výky-

vům Kaplan-Meierovy křivky nelze parametrickými metodami dosáhnout podobného průběhu.

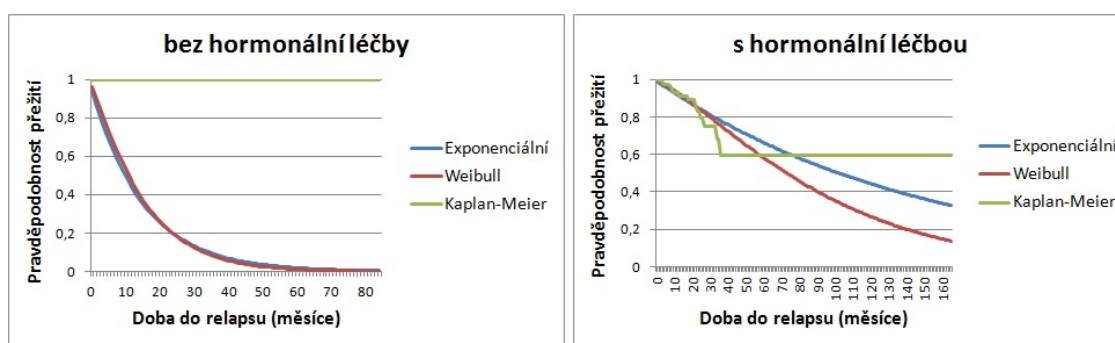
Tabulka 19: Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro pacienty bez hormonální léčby a s hormonální léčbou

	Bez hormonální léčby	S hormonální léčbou
p-value Exponenciálního rozdělení	$< 0,01$	$\geq 0,1$
p-value Weibullova rozdělení	$< 0,05$	$\geq 0,1$

Tabulka 20: Weibullovo rozdělení pro pacienty bez hormonální léčby a s hormonální léčbou

	Bez hormonální léčby	S hormonální léčbou
param. měřítka	16,1	98
param. tvaru	1,1	1,3
T_k	85	166
MST-Weibull	15,4	82,4
MST-Kaplan-Meier	85	109,3

Následující grafy 18 a 19 ukazují již zmíněnou konstantní křivku přežití pro pacienty bez hormonální léčby, proto ani jedna křivka pro neparametrický způsob nemůže být vhodná. Navíc i hodnota MST je u Weibullova rozdělení zkreslená, jelikož data z této skupiny nejsou výběrem z daného rozdělení. U druhé skupiny s hormonální léčbou již křivky vypadají lépe, avšak Kaplan-Meierova křivka přestala opět klesat dříve, proto hladké křivky pro parametrické rozdělení tuto změnu již nemohly napodobit.



Obrázek 18: Porovnání křivek bez hormo- Obrázek 19: Porovnání křivek s hormonální
nální léčby léčbou

Parametry (viz tab. 22) pro pacienty, kteří podstoupili vyjmutí prostaty a kteří ne, nám prozrazují, že se křivky nebudou celkově příliš lišit, avšak bude tam opět výkyv v podobě „schodů“ u Kaplan-Meierových křivek. Navíc díky tabulce 21 víme, že data pro obě skupiny pacientů pocházejí ze sledovaných rozdělení.

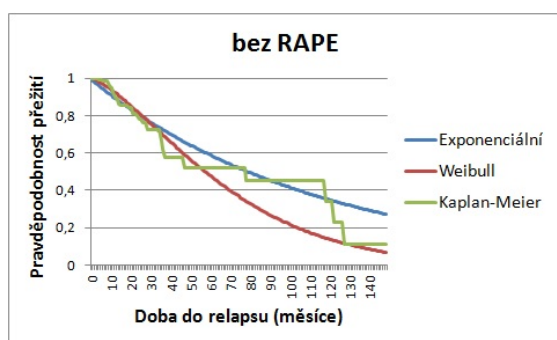
Tabulka 21: Modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test pro pacienty bez RAPE a po RAPE

	Bez RAPE	Po RAPE
p-value Exponenciálního rozdělení	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$
p-value Weibullova rozdělení	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$

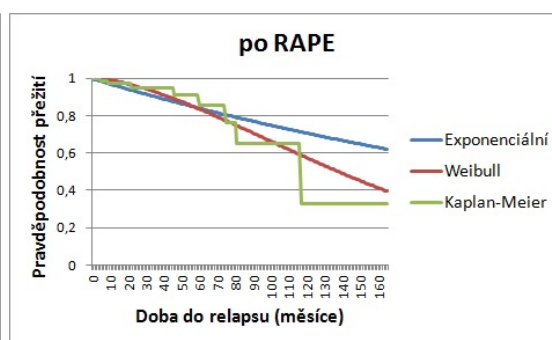
Tabulka 22: Weibullovo rozdělení pro pacienty bez RAPE a po RAPE

	Bez RAPE	Po RAPE
param. měřítka	75,1	173,6
param. tvaru	1,4	1,6
T_k	149	166
MST-Weibull	65,7	121,2
MST-Kaplan-Meier	76,3	114,5

I z grafů můžeme vidět, že Weibullovo i Exponenciální rozdělení zpočátku opravdu kopíruje křivku Kaplan-Meiera a to jak u pacientů, kteří podstoupili operaci vyjmutí prostaty, tak i u pacientů, kteří tuto operaci nepodstoupili. Avšak ke konci se u obou skupin křivky rozcházejí, díky průběhu Kaplan-Meierovy křivky, což nám již napověděly výše uvedené hodnoty MST.



Obrázek 20: Porovnání křivek bez RAPE



Obrázek 21: Porovnání křivek po RAPE

Ze všech výsledků lze říci, že pro daná data jsou neparametrické metody vhodnějším nástrojem, protože po vykreslení Kaplan-Meierových křivek můžeme vidět nepravidelný průběh křivky. Takovýto průběh nám parametrické metody těžko popíší pomocí svých hladkých křivek. I když nám modifikovaný Kolmogorov-Smirnovův test u většiny skupin potvrdil, že data pochází z daných rozdělení, při vykreslení křivek vidíme, že jednotlivé výsledky pravděpodobnosti přežití u pacientů by tímto mohly být zkresleny.

10 Závěr

Cílem mé diplomové práce bylo zpracovat onkologická data pomocí analýzy přežití. Jako efektivní nástroj pro zpracování dat byl využit statistické software, pomocí něhož jsem mohla důkladněji porovnat neparametrické a parametrické metody. Při porovnávání jsem kvůli cenzorovaným datům použila neparametrickou metodu Kaplan-Meiera, kterou jsem následně porovnávala s parametrickým odhadem pomocí Weibullova a exponenciálního rozdělení. Ani jedna z metod však nedopadla v porovnání nejlépe, tudíž u dat, která byla pro práci poskytnuta, je podle mého mínění rozumnější použít neparametrický způsob.

Tato práce mi umožnila zdokonalit se v statistickém softwaru a jeho využití v analýze přežití. Jelikož však tato lékařská data nebyla předem randomizována, nemáme jistotu, že by parametrické metody opravdu nemohly být vhodným nástrojem pro analýzu přežití těchto dat. Avšak při tomto rozdělení do skupin podle uvážení lékařů, nám více pomůže při analýze dat neparametrický způsob.

Parametrické metody však mají v analýze přežití opravdu důležité postavení. Oproti neparametrickým metodám nám o datech dávají podrobnější informace, které se dále mohou využít k predikci budoucích hodnot přežití.

Již v mé bakalářské práci jsem si mohla vyzkoušet statistiku na reálných datech a tím si zkusit analýzu dat v praxi. Díky této diplomové práci jsem mohla pokračovat ve snaze se ještě dále zdokonalit v tomto oboru, což se mi taky jistě povedlo.

11 Reference

- [1] Rakovina prostaty: příznaky, léčba (karcinom prostaty) - Vitalion.cz. *Vitalion.cz - lepší informace, lepší zdraví* [online]. [cit. 2012-08-29]. Dostupné z www: <http://www.nemoci.vitalion.cz/rakovina-prostaty>
- [2] Příznaky rakoviny prostaty, projevy, jak zjistit rakovinu prostaty z krve a vyšetřením? *Příznaky a projevy nemoci* [online]. [cit. 2012-08-29]. Dostupné z www: <http://www.priznaky-projevy.cz/onkologie/>
- [3] Léčba karcinomu prostaty *Mojeprostaty.cz* [online] © 2012 [cit. 2012-08-29]. Dostupné z www: <http://www.mojeprostaty.cz/zhoubnezvetzeni/lecba>
- [4] Fotogalerie - Fakultní nemocnice Ostrava. *Fakultní nemocnice Ostrava*. [online]. © 2009 [cit. 2013-03-02]. Dostupné z www: <http://www.fno.cz/klinika-onkologicka/fotogalerie>
- [5] Jefferson Radiation Oncology Center: 3 Dimensional Conformal Radiotherapy. *Jefferson Radiation Oncology Center: Home* [online]. © 2009 [cit. 2013-03-02]. Dostupné z www: <http://www.jeffersoncancercenter.com/3dconformal.html>
- [6] HURT, Jan, *Teorie spolehlivosti*, Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1984.
- [7] LITSCHMANNOVÁ M. (2012), *Využití moderních statistických metod pro analýzu nežádoucích účinků spojených s radioterapií karcinomu prostaty*, disertační práce, školitel: prof. Ing. Radin Briš, CSc.
- [8] LITSCHMANNOVÁ M. (2012), *Úvod do statistiky* [online]. Ostrava, [cit. 2013-03-22]. Dostupné z: <http://mi21.vsb.cz/modul/uvod-do-statistiky>. Skriptum. VŠB-TU Ostrava, Fakulta elektrotechniky a informatiky.
- [9] HANKS GE, MARTZ KL, DIAMOND JJ (1988), *The effect of dose on local control of prostate cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 15, pg. 1299–1305
- [10] KUBEŠ, J. (2010), *Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty*, *Onkologie*, Vol. 4(2), pg. 79–83, [cit. 2011-06-27], dostupný na Word Wide Web: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf>
- [11] EJBI. FÜRSTOVÁ, Jana. *Metody analýzy přežití* [online]. [cit. 2012-09-30]. Dostupné z: <http://www.ejbi.org/en/ejbi/article/21-cs-metody-analyzy-preziti.html>
- [12] HADWIGEROVÁ. *Predikční modely pro analýzu přežití* [online]. Brno, 2011 [cit. 2012-08-29]. Dostupné z: http://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=39061. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Helena Škutková
- [13] Web page of Radim Briš. In: BRIŠ, Radim. *Prednaska Kaplan Meier* [online]. [cit. 2012-09-30]. Dostupné z: <http://home1.vsb.cz/~bri10/>

-
- [14] UHER, Michal. *Parametrické modely v analýze přežití* [online]. Brno, 2011 [cit. 2012-11-10]. Dostupné z: http://is.muni.cz/th/323663/prif_b/BP.pdf. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.
- [15] BRIŠ, Radim, Pavel PRAKS, Kateřina JANUROVÁ a Lubomír MARTÍNEK. *Survival analysis on data of different surgery techniques to evaluate risk of postoperative complications*. In: Summer Safety and Reliability Seminars. 2011.
- [16] VAŠÍČKOVÁ, Hana. *Verifikace modelu toxicity na aktuálních onkologických datech*. Ostrava, 2010. Bakalářská práce. Technická univerzita Ostrava Fakulta elektrotechniky a informatiky, Katedra aplikované matematiky. Vedoucí práce Doc. Ing Radimu Brišovi, Csc.
- [17] KALBFLEISCH, J.D. a Ross L. PRENTICE. *The statistical analysis of failure time data*. New York: Wiley, 1980, ISBN 04-710-5519-0.
- [18] LAWLESS, J. *Statistical models and methods for lifetime data*. University of Waterloo, 1982
- [19] COX, D a David OAKES. *Analysis of survival data*. New York: Chapman and Hall, 1984, ISBN 04-122-4490-X.
- [20] NORUŠIS, Marija J. *SPSS statistics 17.0: advanced statistical procedures companion*. Upper Saddle River, N.J: Prentice Hall, 2008. ISBN 978-032-1621-429.
- [21] BRIŠ, Radim a Martina LITSCHMANNOVÁ. *Statistika II*. Ostrava: Vysoká škola báňská - Technická univerzita, 2007, 1 CD-R. ISBN 978-80-248-1482-7.
- [22] HAJEK, J. and Z. SIDAK. *Theory of Rank Tests*. New York: Academic, 1967.
- [23] HAJEK, J. *A Course in Nonparametric Statistics*. San Francisco: Holden-Day, 1969.
- [24] LEHMANN, E. L. *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*. San Francisco, California: Holden-Day, 1975.
- [25] JOHNSON, R. A. Some optimality results for one and two sample procedures based on the smallest r order statistics. In: PROSCHAN, Frank. *Reliability and Biometry: statistical analysis of lifelength: papers*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1974.
- [26] MEHROTRA, K. G., R. A. JOHNSON, and G. K. BHATTACHARYA. Locally most powerful rank tests for multiple-censored data. *Commun. Stat.* 1977.
- [27] PRENTICE, R. L. Linear rank tests with right-censored data. *Biometrika*. 1978.
- [28] PETO, R. and J. PETO. Asymptotically efficient rank invariant procedures (with discussion). *J. R. Stat. Soc. A*. 1972.

-
- [29] GEHAN, E. A. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*. 1965.
- [30] BRESLOW, N. E. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*. 1970.
- [31] MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 1966.
- [32] EPSTEIN, B. Statistical life test acceptance procedures. *Technometrics*. 1960.
- [33] COX, D. R., P. A. W. LEWIS *The Statistical Analysis of Series of Events*. London: Methuen, 1966.
- [34] WANG, Y. H., S. A. CHANG. A new approach to the nonparametric tests of exponential distribution with unknown parameters. In *The Theory and Applications of Reliability*, Vol. 1, C. P. Tsokos and I.N. Shimi, Eds. New York: Academic, 1977.
- [35] LEE, S. C. S., C. LOCKE and J. D. SPURRIER. On a class of tests of exponentiality. *Technometrics*. 1980.
- [36] GAIL M. H. and J. L. GASTWIRTH. A scale-free goodness of fit test for the exponential distribution based on the Gini statistic. *J. R. Stat. Soc. B*. 1978.
- [37] MANN N. R., E. M. SCHEUER and K. W. FERTIG. A new goodness of fit test for two-parameter Weibull or extreme value distribution. *Commun. Stat.* 1973.
- [38] TIKU M. L. Goodness of fit statistics based on spacings of complete or censored samples. *Aust. J. Stat.*, 1981.
- [39] MANN N. R., R. E. SCHAFER and N. D. SINGPURWALLA. *Methods for Statistical Analysis of Reliability and Lifetime Data*. New York: Wiley, 1974.
- [40] WHITE J. S. The moments of log-Weibull order statistics. Research Publication GMR-717, Research Laboratories, General Motors Corporation, Warren, Michigan, 1967.
- [41] WHITE J. S. The moments of log-Weibull order statistics. *Technometrics*, 1969.
- [42] BLOM G. *Statistical Estimates and Transformed Beta-Variables*. New York: Wiley, 1958.
- [43] MANN N. R., K. W. FERTIG. A goodness-of-fit test for the two parameter vs. three parameter Weibull; confidence bounds for the threshold. *Technometrics*, 1975.
- [44] TIKU M. L., M. SINGH. Testing the two parameter Weibull distribution. *Commun. Stat. A*, 1981.
- [45] STEPHENS M. A. Goodness of fit for the extreme value distribution. *Biometrika*, 1977.
- [46] LITTEL R. C., J. T. MCCLAVE and W. W. OFFEN. Goodness of fit for two-parameter Weibull distribution. *Commun. Stat.*, 1979.

- [47] PETTIT A. N. Cramer-von Misses statistics for testing normality with censored samples. *Biometrika*, 1976.
- [48] Wolfram Alpha *Wolfram—Alpha: Computational Knowledge Engine* [online] © 2013 [cit. 2012-08-29]. Dostupné z www: <http://www.wolframalpha.com>
- [49] STATPOINT TECHNOLOGIES. *STATGRAPHICS Centurion XV.II: Distribution Fitting (Censored Data): User Documentation*. 2005.

Příložené soubory v archivu

[I.]	prakticka_cast.xlsx	Excelovský soubor s výpočty a grafy
[II.]	Krivky_preziti_SPSS.zip	Data křivek přežití v SPSS
[III.]	Krivky_preziti_Statgraphics.zip	Data křivek přežití v Statgraphicsu